

BRONCHIALE UND PULMONALE SZINTIGRAPHIE
MIT RADIOAKTIV MARKIERTEN AEROSOLEN

Theodor Würstle

1982

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der LVA Oberbayern

Direktor: Prof. Dr. H. Blaha

BRONCHIALE UND PULMONALE SZINTIGRAPHIE
MIT RADIOAKTIV MARKIERTEN AEROSOLEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
THEODOR WÜRSTLE
aus München

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Blaha
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 1982



Herrn Prof. Dr. H. Blaha danke ich vielfmals für die Überlassung des Themas und seine ständige Bereitschaft, auftretende Probleme mit mir zu besprechen.

Herrn Dr. H. Lichte und Frau Dr. A. Pohner gilt mein Dank für die Einweisung in die Nuklearmedizin und ihre zahlreichen Hinweise zur Entwicklung der Methode.

An der Zusammenstellung der Patientenkollektive beteiligte sich Herr Dr. R.-D. Staud.

Herr Dr. D. Berg stand mir bei der Erstellung der Rechenprogramme hilfreich zur Seite.

Herr K. Dirnagl ermöglichte es, im Balneologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. H. Drexel) des Klinikums Großhadern die Aerosole zu messen.

Wertvolle Literaturhinweise gaben Herr Dr. W. Ashburn von der University of California San Diego und Herr Dr. H. Schelbert von der University of California Los Angeles.

Das Manuskript erstellte Herr H. Langer.

Ihnen allen gilt mein Dank.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Struktur des Flimmerepithels der Atemwege	3
1.2.	Funktion des mukoziliären Transportsystems	3
1.3.	Nervöser und pharmakologischer Einfluß auf den mukoziliären Transport	5
1.4.	Modellvorstellungen für die Kinetik in der Peripherie	6
2.	Physikalische, physiologische und technische Grundlagen für die Aerosolszintigraphie	7
2.1.	Klassifikation von inhalierbaren Partikeln	7
2.1.1.	Industriestaub und natürlicher Staub	8
2.1.2.	Zigarettenrauch	8
2.1.3.	Radioaktive Partikel	9
2.1.4.	Infektiöse Partikel und Allergene	9
2.1.5.	Aerosole im therapeutischen Bereich	10
2.2.	Ablagerungsmechanismen	11
2.2.1.	Sedimentation	11
2.2.2.	Impaction	12
2.2.3.	Diffusion	14
2.2.4.	Interception	15
2.2.5.	Andere Mechanismen	15

2.3.	Parameter eines Aerosols (Beschreibung eines Aerosols)	17
2.4.	Experimentelle Messung eines Aerosols	19
2.4.1.	Messung der Masse	19
2.4.2.	Messung der Partikelgröße	19
2.5.	Aerosolherstellung	23
2.5.1.	Prinzipien der Herstellung	23
2.5.2.	Polydisperse Aerosole	23
2.5.3.	Monodisperse Aerosole	26
2.6.	Messung von Deposition, Retention und Clearance	28
2.6.1.	Definition	28
2.6.2.	Abschätzung der Deposition abhängig von der Exposition	28
2.6.3.	Konzentration in der Einatemungsluft gegenüber Ausatemungsluft	29
2.6.4.	Messung mit Radionukliden	29
2.6.5.	Messung durch magnetische Partikel	33
2.6.6.	Nachweis im bioptischen Material	34
2.7.	Abhängigkeit der Deposition eines Aerosols von verschiedenen Faktoren	35
2.7.1.	Theoretische Ergebnisse	35
2.7.2.	Größenverteilung eines Aerosols	37

2.7.3.	Atmungstechnik	40
2.7.4.	Nasen- gegenüber Mundatmung	42
2.7.5.	Hygroskopie	43
2.7.6.	Elektrische Ladung	44
2.7.7.	Krankheit	44
2.8.	Nebenwirkungen der Aerosolszintigraphie	45
2.8.1.	Radioaktivität	45
2.8.2.	Trägersubstanz	46
3.	Versuchsdurchführung	47
4.	Patientenkollektiv	53
4.1.	Normalkollektiv	54
4.2.	Patienten mit Bronchitis	55
4.3.	Patienten mit Asthma bronchiale	59
4.4.	Patienten mit Lungenemphysem	64
4.5.	Patienten mit Lungentuberkulose	66
4.6.	Patienten mit Sarkoidose (M. Boeck) der Lunge	66
4.7.	Patienten mit Amyloidose	66
4.8.	Patienten mit Pleuraverschwartungen	67
4.9.	Patienten mit Pneumonien	67
4.10.	Patienten nach Lungenteilresektion	68
4.11.	Patienten mit Pneumokoniosen	68
4.12.	Patienten mit Verschluß eines Bronchus	69

5.	Ergebnisse	72
5.1.	Mukoziliäre Clearance (M.C.)	72
5.1.1.	M.C. beim Normalkollektiv	72
5.1.2.	M.C. bei Bronchitis	73
5.1.3.	M.C. bei Asthma bronchiale	75
5.1.4.	M.C. bei Lungenemphysem	77
5.1.5.	M.C. bei Lungentuberkulose	78
5.1.6.	M.C. bei Sarkoidose (M. Boeck) der Lunge	79
5.1.7.	M.C. bei tracheobronchialer Amyloidose	79
5.1.8.	M.C. bei Pleuraverschwartung	79
5.1.9.	M.C. bei Pneumonie	80
5.1.10.	M.C. bei Pneumokoniose	81
5.1.11.	M.C. bei Verschuß oder Einengung eines Bronchus	81
5.2.	Pharmakologische Studien	83
5.2.1.	Ozothin ^R	83
5.2.2.	Ambroxol	84
5.2.3.	Kaliumjodid	85
5.2.4.	Glucocorticoide	86
5.3.	Depositionsmuster	87
5.3.1.	Depositionsmuster beim Normalkollektiv	87
5.3.2.	Depositionsmuster bei Asthma bronchiale bzw. Bronchitis	87
5.3.3.	Depositionsmuster bei Lungenemphysem	89

5.3.4.	Depositionsmuster bei Pleuraverschwartung bzw. Lungenteilresektion	91
5.3.5.	Depositionsmuster bei Pneumonie	93
5.3.6.	Depositionsmuster bei Verschuß oder Ein- engung eines Bronchus	95
6.	Diskussion	99
7.	Zusammenfassung	116
8.	Literaturverzeichnis	118

1 Einleitung

Chronische Bronchitis, Asthma bronchiale und Lungenemphysem werden allgemein als die 3 Haupterkrankungen, die unter den Begriff "chronisch obstruktive Lungenkrankheiten" fallen, angesehen (6). Diese Erkrankungen sind wichtige Ursachen für Körperbehinderung und Arbeitsunfähigkeit in Industrie- ebenso wie in Entwicklungsländern. Das Überhandnehmen von chron. Bronchitis und Lungenemphysem in industrialisierten Ländern steht sowohl mit technischen Schadstoffemissionen als auch vor allem mit der weitverbreiteten Gewohnheit des Zigarettenrauchens in Bezug (7, 70, 150). In Entwicklungsländern sind einfache Heiz- und Kochmethoden von ätiologischer Bedeutung (105).

Die Pathogenese dieser wichtigen Krankheiten konnte bisher nicht geklärt werden. Von den in Frage kommenden Faktoren wird insbesondere ein Versagen des mukoziliären Transportsystems diskutiert (36, 53, 54, 68).

Auch das Zentralkrankenhaus Gauting, dessen Hauptforschungs-
zweig auf dem Gebiet der Pneumologie liegt, beschäftigt sich seit mehreren Jahren mit den chronisch obstruktiven Lungenkrankheiten. Blaha und Hellmann wiesen auf die Schwierigkeiten hin, allein zum Thema Obstruktion eine praktikable Definition zu finden (16).

Die mukoziliäre Clearance mittels eines radioaktiven Aerosols wurde bisher in Gauting nicht gemessen. Ebenso wenig war das Depositionsmuster eines solchen Aerosols bei Stenosen im Bronchialbaum untersucht worden. Daher war es Ziel dieser Arbeit, sich einerseits über Literaturstudien und persönliche Kontakte über Methoden und Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu informieren, anderer-

seits für unsere Klinik die Grundlagen der Aerosolszintigraphie zu erarbeiten und ihre Technik zu entwickeln. Des weiteren sollte untersucht werden, inwieweit sich die Aerosolszintigraphie für die Diagnostik anderer Erkrankungen der Lunge (Tumoren, Pneumokomiosen, Tuberkulose etc.) eignet. Nicht zuletzt war es wichtig, andere klinische Parameter zum Vergleich heranzuziehen.

Es kam uns also darauf an, eine für die Klinik praktikable Methode zu haben, die es uns erlaubt, einigermaßen sichere Schlüsse in bezug auf Pathogenese, Nosologie, aber auch, in einem weiteren Schritt, für therapeutische Beurteilungen zu finden.

1.1. Struktur des Flimmerepithels der Atemwege

In den menschlichen Atemwegen findet sich Flimmerepithel in der Nase und den Nasennebenhöhlen, im Nasopharynx, in den Ohrtrompeten, im Mittelohr und in den tieferen Atemwegen vom Larynx bis zu den kleinen Bronchien. Die Ultrastruktur der menschlichen Trachealmukosa wurde von Rhodin (123) besprochen. In der Trachea existieren für jede schleimproduzierende Zelle (Becherzelle) etwa fünf kinozilientragende Zellen. Jede dieser Zellen ist mit ungefähr 200 Zilien, die einen durchschnittlichen Durchmesser von $0,3\mu$ und eine Länge von 6μ haben, versehen (123). Zwei Mikrotubuli laufen axial durch den zentralen Teil jeder Zilie. Diese zentrale Struktur umgeben 9 äußere Mikrotubuli-Paare oder Filamente. Dadurch ergibt sich eine "9 x 2 + 2 - Struktur" (78). Die äußeren Filamente besitzen Fortsätze ("dynein arms"), die vermutlich für die Gleitbewegungen der Filamente und damit für die Bewegungen der Zilie verantwortlich sind (49, 135).

1.2. Funktion des mukoziliären Transportsystems

Durch das mukoziliäre Transportsystem werden die Atemwege von Zelltrümmern und inhalierten Partikeln gereinigt. Die Teilchen werden auf dem mukösen Film, der das Epithel bedeckt, festgehalten und der Schleim durch die Flimmerhärchen rachenwärts transportiert, wo er normalerweise hinuntergeschluckt wird.

Die Anwesenheit eines mukösen Films mit geeigneten viskoelastischen Eigenschaften ist notwendig für die

Funktion des Systems (17, 25, 69, 81, 127, 131). Die Sekrete, die das Epithel bedecken, setzen sich aus 2 Schichten zusammen: einer inneren Schicht aus seröser Flüssigkeit, in der die Zilien mit minimalem Widerstand schlagen können, und einem darüberliegenden Gel oder der Mukus-Schicht, die durch die Zilien während ihrer aktiven Schlag-Phase beiseite geschoben wird. Die Quelle der serösen Flüssigkeit ist nicht mit Sicherheit bekannt; das Gel wird durch die Becherzellen und möglicherweise durch die submukösen Drüsen produziert (1). Die Stärke der Gel-Schicht beträgt normalerweise weniger als $10\mu\text{m}$ (1, 30, 158).

Die Schlagfrequenz der Flimmerhäärchen in der Säugetiertrachea wird gewöhnlich mit einem Durchschnitt von 900 bis 1300 Schlägen in der Minute angegeben, das bedeutet etwa 15 - 20 Zyklen in der Sekunde (1, 16a, 30, 31). Die Bewegungen der Zilien sind zu Wellen synchronisiert, durch die der Schleim fortbewegt wird (29). Der mukoziliäre Transport ist so ein Ergebnis der Beziehung zwischen synchronisiert schlagenden Zilien und dem mukösen Film mit den entsprechenden physikalischen Eigenschaften.

Die Transportgeschwindigkeit in der Säugetiertrachea wurde meist mit 10 - 20 mm in der Minute gemessen (1, 8, 11, 12, 16a, 29, 55, 75); bei gesunden Menschen lag die Geschwindigkeit bei verschiedenen Untersuchungen zwischen 4 und 20 mm in der Minute (129, 133, 157). In der Peripherie ist der mukoziliäre Transport wesentlich langsamer (8, 11, 60). Die Zunahme der Schleimgeschwindigkeit von den kleinen Bronchien in Richtung Rachen reicht nicht, um mit dem Mucusvolumen, das in den peripheren Bronchien erzeugt wird, fertig zu werden; eine beachtliche Menge Flüssigkeit wird zusätzlich in den Atemwegen resorbiert (8, 68).

1.3. Nervöser und pharmakologischer Einfluß auf den mukoziliären Transport

Schon frühe Untersuchungen kamen zu dem Schluß, daß die Funktionen des mukoziliären Transports nervös und humoral kontrolliert werden (55, 84), eine Ansicht, die heute in einem gewissen Ausmaß revidiert werden muß, zumindest was den Einfluß von adrenergen und cholinergen Substanzen betrifft.

Mehrere Tierversuche in vitro und in vivo zeigten, daß der mukoziliäre Transport durch die Verabreichung von β -adrenergen Substanzen stark ansteigt (16a, 61, 62, 63, 130, 151). Der gleiche stimulierende Effekt wurde bei Gesunden mit β -Sympathomimetika beobachtet (23, 46, 73, 157). Parasympathomimetika stimulieren ebenfalls den mukoziliären Transport, allerdings weniger als adrenerge Substanzen (22, 28, 63). In einigen Studien vermindern Atropin und andere anticholinergische Substanzen den mukoziliären Transport (16a, 46, 51), aber nicht in allen Untersuchungen (22). Der β -Blocker Propanolol läßt die Zilienaktivität in vitro abnehmen (61). Adrenerge und cholinerge Agonisten und Antagonisten können also auf den mukoziliären Transport Wirkung haben, wobei es schwierig zu sagen ist, ob die Zilienaktivität oder die Eigenschaften des Mucus primär beeinflusst werden.

Es ist nicht klar, ob das Flimmerepithel unter nervöser Kontrolle steht. Nervenendigungen im Flimmerepithel wurden zu sensorischen Nerven gehörig beschrieben (123); im Flimmerepithel der oberen Atemwege bei Ratten jedoch wurden motorische Nervenendigungen festgestellt (64). Weder

im Tierexperiment, noch bei Menschen wurden im Bronchialepithel adrenerge Nervenendigungen entdeckt (42). Die Möglichkeit, daß zirkulierende Katecholamine den mukoziliären Transport beeinflussen, bleibt jedoch. Außerdem können andere Zusammensetzungen Einfluß haben; so wurde z.B. für Corticosteroide und Aminophyllin stimulierende Wirkung (63, 137), für Barbiturate und Morphin-derivate inhibitorische Wirkung nachgewiesen (51, 63, 75, 152).

1.4. Modellvorstellungen für die Kinetik in der Peripherie

In den kleinen Bronchien wird das Flimmerepithel peripherwärts mehr und mehr von Bronchialepithel, das aus Klarazellen besteht, verdrängt. Somit entfällt in der Peripherie der mukoziliäre Transport. Über den Partikeltransport im nichtziliären Bereich gibt es bisher nur Modellvorstellungen:

- a) Diffusion: Stoffe haben das Bestreben, vom Ort höherer Konzentration (Bronchioli terminales) zum Ort niedrigerer Konzentration (Flimmerepithel) zu wandern. Der ziliäre Bereich entspricht dem Ort niedrigerer Konzentration, da die Partikel dort bereits durch den vergleichsweise schnellen mukoziliären Transport fortbewegt sind (106).
- b) "Surfactant": Die Klarazellen produzieren ein Sekret, das dem in den Alveolen von den Pneumocyten produzierten Surfactant physikalisch-chemisch ähnlich ist. Ebenso wie Surfactant geht dieses Sekret immer den Weg zur höheren Oberflächenspannung. Dadurch spreitet es sich rachenwärts und nimmt die Partikel mit sich (14).
- c) Phagozytose: Ein kleiner Teil der Partikel wird durch Makrophagen, die in der Schleimhaut sitzen, phagozytiert.

2. Physikalische, physiologische und technische Grundlagen für die Aerosolszintigraphie

2.1. Klassifikation von inhalierbaren Partikeln

In Abbildung Nr. 1 werden einige Teilchen, die sich in der Einatemungsluft befinden können, hinsichtlich ihrer Größe miteinander verglichen

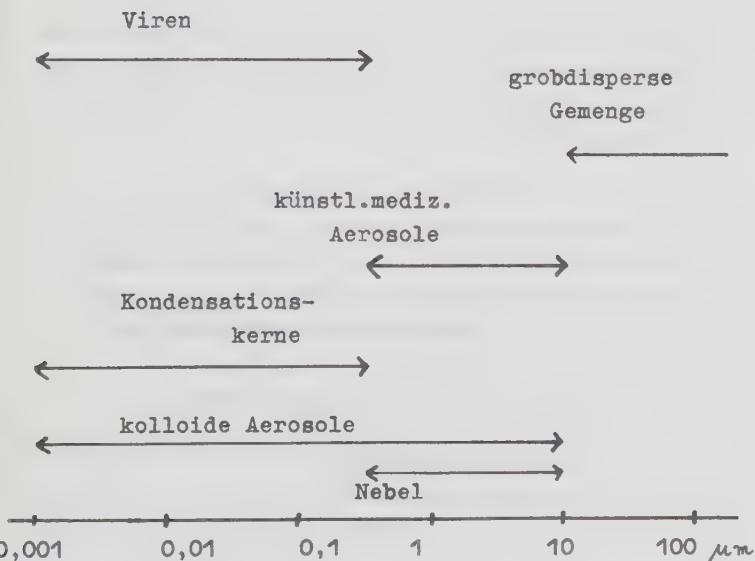


Abbildung Nr. 1: Größenvergleich einiger inhalierbarer Partikel (nach H. Nüchel (103 a)).

2.1.1. Industriestaub und natürlicher Staub

Aerosole, die bei bestimmten Industrieprozessen anfallen, können spezielle Gefahren für die Fabrikarbeiter und die in der Nähe lebende Bevölkerung darstellen. Tagtäglich atmen mehrere Millionen Menschen Staub ein, der Quarz, Asbest, Metall oder organisches Material enthält. Auch wenn die Exposition gegenüber diesen Stoffen beendet ist, bleibt der Langzeiteffekt auf den Respirationstrakt bestehen. Außer Pneumokoniosen tritt vor allem Berufsasthma auf, hervorgerufen durch einfache chemische Verbindungen, wie auch durch komplexe Proteine. Manche in der Industrie verwendete Substanzen sind als Karzinogene für Lungenkrebs bekannt, so z.B. Chromat, Nickelverbindungen, Asbest. Etwa 10 % aller durch Berufsausübung erworbenen bösartigen Tumoren befallen die Atmungsorgane (37).

Zu den natürlichen Aerosolquellen zählen durch Wind aufgewirbelte Erde, Waldbrände, Meersalz und Vulkanausbrüche (44). Obwohl die durch Menschen erzeugten Aerosole nur ungefähr ein Zehntel der natürlichen Aerosole darstellen, sind erstere von größerer Wichtigkeit in Bezug auf ihre biologische Bedeutung; sie sind hoch konzentriert auf weniger als 1 % der Erdoberfläche (44, 52). So konnte eine Korrelation hergestellt werden zwischen Luftverschmutzung und chronischen Lungenkrankheiten (33, 40).

2.1.2. Zigarettenrauch

Ein Aerosol mit großem Gesundheitsrisiko ist Zigarettenrauch. Er enthält mehrere Milliarden Partikel pro cm^3 (24). Alle Partikel sind kleiner als $1\mu\text{m}$, wodurch sie bis in die

Lungenperipherie dringen können. Pro filterlose Zigarette gelangen bis zu 25 mg Kondensat in die Lunge (56). Bestimmte Bestandteile des Zigarettenrauchs können die Gesundheit beeinträchtigen. Hervorzuheben sind die möglichen Karzinogene Polonium-210 (118), Nickel- und Kadmiumverbindungen (145), aromatische Amine (34) und aromatische Kohlenwasserstoffe (138).

2.1.3. Radioaktive Partikel

Naturprozesse und die Erprobung nuklearer Waffen tragen zum radioaktiven Gehalt der Luft bei. Natürlich vorkommendes Radon und seine Zerfallsprodukte können inhaliert werden. Durch diese radioaktiven Produkte, die Alpha-Strahlung aussenden, sind vor allem Bergarbeiter in Uranminen gefährdet (85, 112, 136).

Im medizinischen Bereich werden für Inhalationsszintigramme radioaktiv markierte Aerosolteilchen benutzt. Je nach Untersuchungstechnik und Untersuchungsdauer wird das Isotop mit den entsprechenden chemisch-physikalischen Eigenschaften und der günstigsten Halbwertszeit gewählt.

2.1.4. "Infektiöse" Partikel und Allergene

Flüssige Tröpfchen, die beim Husten, Niesen und Reden produziert werden, enthalten ein breites Spektrum von Organismen und können dadurch wichtige Infektionsüberträger sein. Da die Teilchengröße zwischen 3 und $20\mu\text{m}$ liegt (83), können die Keime alle Teile des Respirationstrakts erreichen. Auf diesem Aerosolweg können Tuberkulose, Masern,

Influenza, Pocken, Pest, Brucellose, Mykosen, Diphtherie, Meningitis, Keuchhusten, Röteln, Histoplasmose und Q-Fieber übertragen werden (87, 124, 149). Bei manchen Gelegenheiten, z.B. Bronchoskopie und Inhalationstherapie, kann der Respirationstrakt direkt infiziert werden. In Aerosolgeneratoren und Verneblern wurden Pseudomonas, Proteus und andere Organismen gefunden (114, 120). Diese Geräte müssen deshalb sorgfältig sterilisiert werden, um die Infektionsgefahr zu mindern.

In Luft befindliche Allergene verursachen häufig Heuschnupfen, Heufieber, Asthma, bronchiale und andere allergische Krankheiten, z.B. Erkrankungen vom Typ der Farmerlunge. Diese Allergene kommen zumeist aus dem Bereich der Pollen und Pilzsporen; Federn und Hausstaub bilden zusätzliche Quellen (100). Die meisten Pollenteilchen haben einen Durchmesser von 20 bis 60 μ m, Sporen und Hausstaubpartikel sind etwas kleiner (109).

2.1.5. Aerosole im therapeutischen Bereich

Nicht alle Aerosole sind gefährlich. Dutzende von Pharmazeutika werden in Aerosolform vertrieben. Sie können z.B. Bronchospasmen lösen (58, 65, 71, 144), allergische Reaktionen mindern (3, 59) oder die Viskosität des Mucus herabsetzen (38, 156). Diese therapeutischen Aerosole werden fast alle mit Freon angetrieben, das als nicht-toxisch galt. Inzwischen stellte sich heraus, daß das Treibgas die Ozonschicht in der Stratosphäre angreifen kann und evtl. kardiopulmonale Toxizität besitzt (9, 15). Fatale Folgen kann Freon beim akuten Herzinfarkt mit Arrhythmie haben, da es das Myokard für Katecholamine sensibilisiert (141).

2.2. Ablagerungsmechanismen

Die Atemwege arbeiten wie ein Filter, das die Einatemungs-
luft durch verschiedene Mechanismen fast vollständig von
Aerosolpartikeln befreit (92).

2.2.1. Sedimentation

Auf ein Teilchen, das in einem Medium absinkt, wirken
folgende Kräfte:

- a) die Schwerkraft $G = m \cdot g = V \cdot \varrho_{\text{part.}} \cdot g$
- b) der Auftrieb $A = V \cdot \varrho_M \cdot g$
- c) die Reibungskraft $K = 3 \cdot \pi \cdot \eta \cdot d \cdot v$

Dabei bedeutet m die Masse des Partikels, g die Erdschleunigung, V das Volumen des Partikels, d sein Durchmesser, $\varrho_{\text{part.}}$ seine Dichte, ϱ_M die Dichte des Mediums (hier Luft), η die Viskosität des Mediums und v die Geschwindigkeit des Partikels.

Die Kräfte A und K sind der Schwerkraft G entgegengerichtet, K ist geschwindigkeitsabhängig. Die resultierende Kraft $G - (A + K)$ beschleunigt das Teilchen so lange, bis es eine solche Geschwindigkeit v_0 angenommen hat, daß $G - (A + K) = 0$ ist. Das Teilchen sinkt dann kräftefrei mit konstanter Geschwindigkeit v_0 . Aus der Bedingung $G - (A + K) = 0$ erhält man durch Einsetzen der oben angegebenen Ausdrücke für G , A und K

$$v_0 = \frac{g \cdot d^2}{18 \cdot \eta} \cdot (\varrho_{\text{part.}} - \varrho_{\text{Luft}}); \text{ (I) (Gesetz nach Stokes).}$$

Mit dieser Geschwindigkeit v_0 sedimentiert das Teilchen im Bronchialbaum (siehe Abb. Nr. 2).

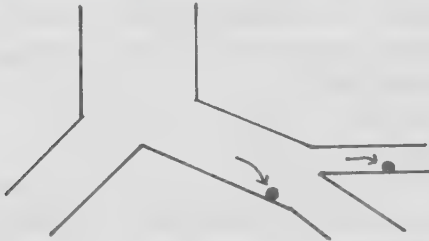


Abbildung Nr. 2: Ablagerung durch Sedimentation

Für Partikel zwischen 1 und $40\text{ }\mu\text{m}$, die sich in Luft bewegen, kann das Stokes'sche Gesetz näherungsweise ohne Korrekturglieder angewendet werden. Da jedoch die Aerosolpartikel großtenteils keine sphärische Form besitzen, trifft diese Formel nicht direkt zu. Nichtsphärische Partikel werden deshalb durch den "aerodynamischen Durchmesser" charakterisiert. Dies ist der Durchmesser eines sphärischen Partikels mit der gleichen Geschwindigkeit v_0 , wie das untersuchte nichtsphärische Teilchen.

Je höher die Masse eines Teilchens ist, desto schneller sedimentiert es.

2.2.2. Impaction

Unter "Impaction" versteht man den Aufprall des Aerosolteilchens auf die Bronchuswand aufgrund seiner Trägheit. Dies geschieht an Bronchuskrümmungen oder Bronchusverzweigungen (siehe Abb. Nr. 3).

Ein Partikel, das sich mit der Geschwindigkeit v in Luft bewegt, wird durch Widerstandskräfte abgebremst. Sind diese Kräfte durch das Stokes'sche Gesetz gegeben, ergibt sich eine Bremsstrecke durch

$$s = v \cdot \frac{v_0}{g} \quad (\text{II})$$

wobei s die Bremsstrecke, v die Geschwindigkeit des Teilchens und v_0 die Sedimentationsgeschwindigkeit aus Gleichung I (siehe 2.2.1.) ist.

Dies ereignet sich, wenn das eingeatmete Aerosol durch eine Bronchuskrümmung seine Richtung ändern muß. Das Aerosolteilchen fliegt aber aufgrund seiner Trägheit in der ursprünglichen Richtung weiter und entfernt sich dadurch vom Luftstrom. Es ergibt sich die Entfernungs- oder Bremsstrecke s .

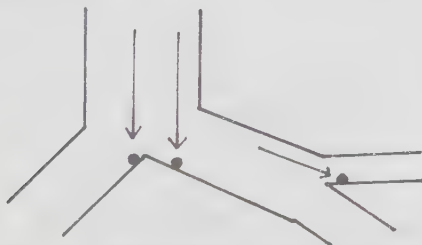


Abbildung Nr. 3: Ablagerung durch Impaction

Diese Entfernungsstrecke ist abhängig vom Winkel, durch den der Luftstrom abgelenkt wird. Gleichung II wird durch diesen Winkel ergänzt:

$$s = v \cdot \sin \alpha \cdot \frac{v_0}{g} \quad (\text{III})$$

Hierbei ist s die Entfernungsstrecke und α der Ablenkungswinkel.

Das Teilchen entfernt sich um diesen Betrag vom Luftstrom, bevor es wieder im Strom mitfliegt. Reicht diese Strecke aus, die Bronchuswand zu erreichen, wird das Partikel dort festgehalten. Diese Ablagerungsart steigt mit der Luftstromgeschwindigkeit, dem Ablenkungswinkel und dem aerodynamischen Durchmesser, der v_0 beeinflusst, an.

2.2.3. Diffusion

Die ständigen, zufälligen Zusammenstöße von sehr kleinen Aerosolpartikeln mit Gasmolekülen geben den Partikeln eine unregelmäßige Bewegung, die sogenannte Brown'sche Bewegung, die in allen 3 Dimensionen erfolgt (siehe Abb. Nr. 4).

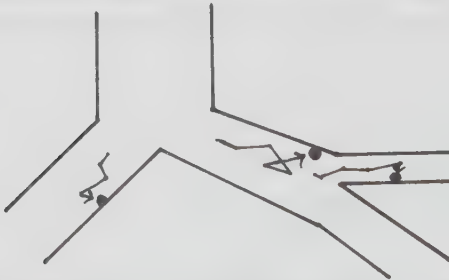


Abbildung Nr. 4: Ablagerung durch Diffusion

Die mittlere Diffusionsstrecke eines Teilchens nach einer bestimmten Zeit ist gegeben durch

$$\delta = \sqrt{6 \cdot D \cdot t}$$

wobei δ die mittlere Diffusionsstrecke, t die Zeitdauer und D der Diffusionskoeffizient ist.

Aus $D = \frac{k \cdot T}{3 \cdot \pi \cdot \eta \cdot d}$ kann der Diffusionskoeffizient errechnet werden. Dabei ist k die Boltzmannskonstante, T die absolute Temperatur, η die Gasviskosität und d der Partikeldurchmesser. Die Diffusionsstrecke wird also länger, je kleiner das Teilchen ist. Bei Teilchen unter $0,5 \mu m$ wird die Diffusionsstrecke sogar größer als die Bewegung aufgrund der Sedimentation (103).

2.2.4. Interception

"Interception" bedeutet hier das Verstopfen eines Bronchiolus durch ein Partikel. Beim Einatmen erreicht das Aerosolteilchen immer kleinere Atemwege, bis es - bei entsprechender Größe - einen Punkt erreicht, an dem der Bronchiolusdurchmesser kleiner als der Teilchendurchmesser ist, so daß das Teilchen hängenbleibt (siehe Abb.Nr. 5). Dieser Effekt kann vor allem bei Fasern, z.B. Asbestfasern von Bedeutung sein.

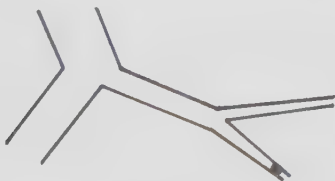


Abbildung Nr. 5: Ablagerung durch Interception

2.2.5. Andere Mechanismen

Im Epithel der Bronchien wird, wenn ein geladenes Teilchen sich der Bronchuswand nähert, eine Ladung entgegengesetzter

Polarität induziert; dadurch wird das Teilchen angezogen. Andererseits stoßen sich Partikel mit Ladung der gleichen Polarität ab, wodurch die Flugrichtung beeinflußt wird. Aber auch wenn sich ungeladene Partikel dem ungeladenen Epithel auf eine Entfernung von 1 bis 2 μm nähern, bewirken elektrische Kräfte, nämlich die Van der Waals'schen Kräfte, eine Anziehung. Andere Faktoren, wie magnetische, thermische und akustische Kräfte, haben für die Aerosolab-lagerung in der Lunge wohl keine Bedeutung.

2.3. Parameter eines Aerosols

Aerosole sind selten aus Partikeln der gleichen Form und Größe zusammengesetzt; gewöhnlich variieren diese beiden Parameter, d.h. das Aerosol ist heterodispers. Eine komplette Auflistung aller Aerosoldaten müßte Zahl, Form, Größe, physikalischen Aggregatzustand, chemische Zusammensetzung, Ladung und Radioaktivität jedes Partikels enthalten. Solch eine detaillierte Zusammenstellung ist jedoch für die meisten Zwecke unnötig. Der wichtigste Parameter für die Ablagerung der Partikel in der Lunge ist der Durchmesser der Partikel und - bei heterodispersen Aerosolen - dessen Häufigkeitsverteilung. Für sphärische Teilchen ist die Definition des Durchmessers unzweideutig; für nichtsphärische Teilchen existieren mehrere Definitionen. Die gebräuchlichste Definition ist der "aerodynamische Durchmesser" (siehe 2.2.1.).

Die Verteilung der aerodynamischen Durchmesser in einem Aerosol kann experimentell ermittelt und die Funktion der Häufigkeitsverteilung empirisch hergeleitet werden. Viele heterodisperse Aerosole ergeben eine logarithmische Verteilung, in der die Zahl der Partikel pro Größenintervall gegenüber dem Logarithmus der Größe eine glockenförmige Normalverteilungskurve beschreibt. Ein solches Aerosol kann durch den mittleren Durchmesser und die Standardabweichung definiert werden. Zusätzlich kann die Verteilung der Partikelmasse, die die gleiche Standardabweichung wie die Größenverteilung hat, vorhergesagt werden. Diese Normalverteilung ist durch die Hatch-Choate-Gleichung gegeben (89):

$$\ln MMD = \ln MD + 3 (\ln SA)^2$$

wobei MMD der mittlere Massendurchmesser, MD der mittlere

(Größen-)Durchmesser und SA die Standardabweichung ist.

Die Größenverteilung eines therapeutischen oder toxischen Aerosols wird oft in "Aktivität" angegeben. Die Beziehung dieser Aktivität zu den physikalischen Eigenschaften der Partikel hängt davon ab, wie das pharmakologische oder radioaktive Material innerhalb des einzelnen Partikels verteilt ist. Ist das Material im Partikel gleichmäßig verteilt, entspricht die Aktivität dem mittleren Massendurchmesser; ist das Material nur an der Oberfläche verteilt, entspricht die Aktivität dem mittleren Oberflächendurchmesser.

2.4. Experimentelle Messung eines Aerosols

Ein Aerosol kann aufgrund verschiedener physikalischer Grundlagen bzw. mit verschiedenen technischen Verfahren gemessen werden. Dies soll im folgenden erläutert werden.

2.4.1. Messung der Masse

Die Massenkonzentration (mg/m^3) ist leicht zu messen und auch ausreichend, wenn die Partikelgröße bekannt ist. Die Partikel werden gefiltert und anschließend gravimetrisch bestimmt. Andere Geräte messen die Konzentration des Aerosols in der Luft durch Lichtstreuung (z.B. "Tyndallometer TM digital" der Firma E.Leitz/Wetzlar) (125), durch Präzipitation in einem elektrostatischen Feld oder durch Ablagerung des Aerosols auf einem piezoelektrischen Kristall, der dadurch seine Resonanzfrequenz ändert (2).

2.4.2. Messung der Partikelgröße

Partikel, die aus festen Stoffen, wie z.B. Teflon oder Eisenoxid, bestehen, können leicht gemessen werden: Die Partikel werden auf einem Membranfilter gesammelt und anschließend ihre Größe im Lichtmikroskop bestimmt (79). Feste Teilchen können außerdem durch sukzessive Filtration durch kleinporige Filter oder durch einen Coulter Counter gemessen werden. Für die Größenbestimmung flüssiger Teilchen können obige drei Methoden jedoch nicht angewendet werden, da die Tröpfchen in Filtern nicht als Kugeln steckenbleiben; auf einem Objektträger zerfließen die Kugeln zu flachen Tropfen, da die Adhäsionskraft zwischen Glas und Tröpfchen die Kohäsionskraft übersteigt.

Bei den oben genannten Methoden wird nur der Durchmesser der Partikel bestimmt, nicht jedoch das aerodynamische Verhalten. Form und Dichte der Partikel müssen also berücksichtigt werden. Für sphärische Teilchen gilt:

$$\text{Aerodynamischer Durchmesser} = d \cdot \sqrt{\gamma}$$

hierbei ist d der z.B. im Lichtmikroskop bestimmte Durchmesser und γ die Dichte des Teilchens (111).

Für die Bestimmung fester und flüssiger Aerosolpartikel eignet sich die Messung der Kleinwinkelstreuung: Ein Laserstrahl beleuchtet das Teilchen. Ein lichtempfindlicher Detektor, z.B. ein Photomultiplier, wird um das entstehende Streuvolumen herumgeschwenkt und tastet so die Intensität des Streulichts als Funktion des Streuwinkels α ab (95).

Stöber und Flachsbart entwickelten zur Größenbestimmung der Partikel die Aerosolzentrifuge (41). Diese Zentrifuge trennt die Aerosolteilchen nach ihrer aerodynamischen Größe aufgrund ihrer unterschiedlichen Sedimentationsgeschwindigkeit in einem Zentrifugalfeld. Durch die Zentrifugalkraft lagern sich die Partikel am Rand der Zentrifuge auf einem Streifen ab. Die aerodynamische Größe korreliert mit der Ablagerungsposition entlang des Streifens. Große Partikel werden sehr schnell nach ihrem Eintritt in das Zentrifugalfeld abgelagert, kleinere Partikel erst später, da die Sedimentationsgeschwindigkeit der großen Partikel höher ist als die der kleinen Teilchen (siehe Gleichung I in 2.2.1.).

Ebenfalls auf dem Prinzip der Sedimentationsgeschwindigkeit beruht eine andere Meßmethode: In einem langen, horizontalen Rohr werden die Aerosolteilchen von einem Luftstrom vom Anfang des Rohres in Richtung Rohrende transportiert. Dabei fallen die großen Teilchen bald zu Boden, die kleineren später oder überhaupt nicht.

Zur Größenbestimmung der Aerosolteilchen, die wir im Zentralkrankenhaus Gauting herstellen, verwendeten wir einen Kaskadenimpaktor¹ im Institut für Balneologie im Klinikum Großhadern, München. Der Kaskadenimpaktor arbeitet auf dem Prinzip der Trägheit der Teilchen, das er in mehreren Stufen ausnützt (90) (siehe Abb. Nr. 6). Im Kaskadenimpaktor wird eine unbekannte Größenverteilung durch Mengenbestimmungen ermittelt. Jeder Stufe des Impaktors wird dazu ein sogenannter mittlerer Durchmesser zugeordnet. Mittels dieser Größen und den Mengenteilen auf jeder Stufe läßt sich dann eine unbekannte Ausgangsverteilung rekonstruieren.

Aufgrund ihrer höheren Trägheit bleiben die großen Partikel bereits in den ersten Stufen hängen (vgl. Gleichung III in 2.2.2.).

Durch seinen Aufbau und seine Wirkungsweise ist der Kaskadenimpaktor dem Bronchialbaum recht ähnlich.

¹ Fa. Casella, Oxford (GB)

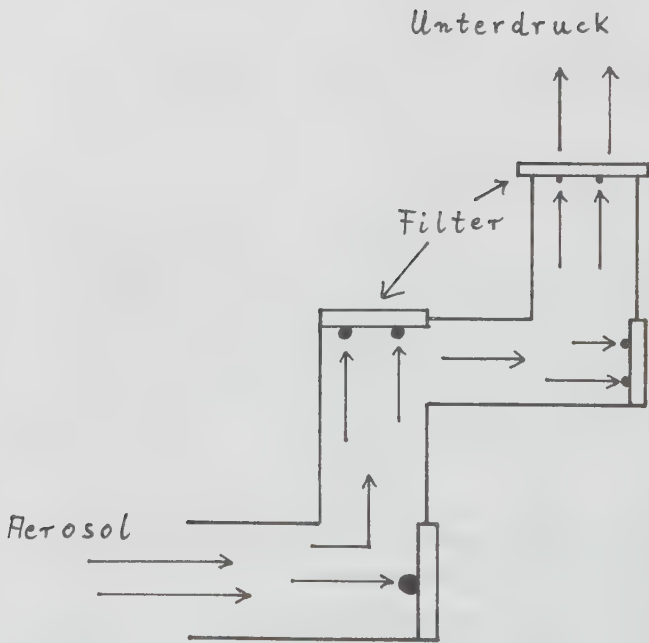


Abbildung Nr. 6: Modell eines Kaskadenimpaktors

2.5. Aerosolherstellung

Im folgenden Abschnitt werden mehrere Methoden zur Herstellung von polydispersen oder monodispersen Aerosolen aufgezeigt.

2.5.1. Prinzipien der Herstellung

Für die Herstellung eines Aerosols wird eine beachtliche Menge Energie benötigt, um die Kohäsionskräfte zwischen den Teilchen zu überwinden. Diese Energie wird gewöhnlich durch ein komprimiertes Gas oder einen piezoelektrischen Kristall, der im Ultraschallbereich schwingt, bereitgestellt.

Das Aerosol wird meist auf folgende Arten hergestellt:

- a) durch Zerstäuben einer Lösung
- b) durch Zerstäuben eines Pulvers
- c) durch Kondensation aus der Gasphase.

Dieser Anfangsbildung folgt oft noch Verdampfung oder Kondensation, bis die endgültige Partikelgröße festliegt.

Die wichtigsten Parameter bei der Aerosolherstellung sind der mittlere Massendurchmesser der Teilchen, die Standardabweichung und die Aerosolmenge pro Zeit.

2.5.2. Polydisperse Aerosole

Die einfachsten Flüssigkeitsvernebler sind Düsenvernebler. Diese arbeiten nach dem Prinzip der Wasserstrahlpumpe: durch den Unterdruck, den das vorbeiströmende

Medium erzeugt, wird das andere Medium mitgerissen (Bernoulli-Effekt) (siehe Abb. Nr. 7).

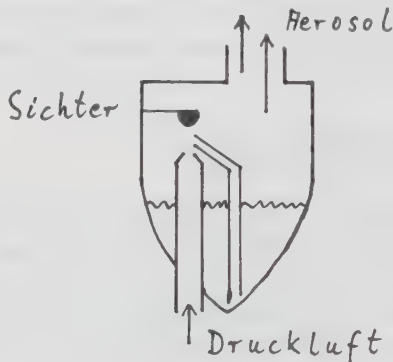


Abbildung Nr. 7: Modell eines Düsenverneblers

Durch eingebaute Sichter werden die größten Partikel zurückgehalten. Je höher der Druck der Druckluft ist, aus desto kleineren Partikeln besteht das Aerosol, da nur sie an den Sichtern ohne Impaction vorbeikommen.

Wir verwendeten einen Düsenvernebler der Firma Ideal Respiratory Therapy, Michigan ("Raindrop Medication Nebulizer"). Dieser Vernebler erzeugt bei einem Überdruck von 0,6 bar Aerosolteilchen mit einem mittleren Massendurchmesser von $6\mu\text{m}$; bei einem Überdruck von 2,0 bar beträgt der mittlere Massendurchmesser $3\mu\text{m}$. Die Größenbestimmung wurde mit einem Kaskadenimpaktor durchgeführt (siehe 2.4.2.).

Ein anderes Prinzip zur Aerosolproduktion benutzt der Babington Vernebler (82). Die Flüssigkeit wird auf die äußere Oberfläche einer Hohlkugel aufgebracht, so daß sich auf der gesamten Außenhaut der Kugel ein dünner

Flüssigkeitsfilm bildet. In das Innere der Kugel wird Druckluft geleitet, die durch eine kleine Öffnung entweichen kann. An dieser Stelle zerreißt die austretende Luft den Flüssigkeitsfilm und führt zu einer kontinuierlichen Dispersion von Partikeln.

Ultraschallvernebler verwenden einen piezoelektrischen Kristall, der hochfrequente elektrische Schwingungen in mechanische Schwingungen verwandelt. Diese hochfrequenten Turbulenzen erzeugen eine kleine Fontäne, aus der die Tröpfchen entstehen; in das Gerät einströmende Luft trägt die Teilchen mit sich fort.

Die Tröpfchengröße wird durch die Schwingungsfrequenz des Kristalls festgelegt. Die Standardabweichung von der mittleren Teilchengröße eines Aerosols ist deshalb kleiner als bei Düsenverneblern. Außerdem können mit Ultraschallverneblern höhere Verneblerleistungen erzeugt werden.

Polydisperse Aerosole können auch durch Zerstäuben eines Puders hergestellt werden. Das bekannteste Beispiel ist im therapeutischen Bereich der Spinaler^{R 1)} zur Inhalation von Intal^{R 1)}. Beim Spinaler wird kein Treibgas verwendet, sondern die Zerstäubung erfolgt durch aktive Inhalation durch den Patienten. Durch die angesaugte Luft rotiert der Propeller mit der Kapsel und drückt dabei die in der Kapsel befindliche Substanz in kleinen Partien durch die Öffnungen in der Kapsel heraus. Zusätzlich geschieht dies durch eine leichte Pendelbewegung des Propellers auf der Achse (siehe Abb. Nr. 8).

¹⁾ Fa. Fisons, Brühl

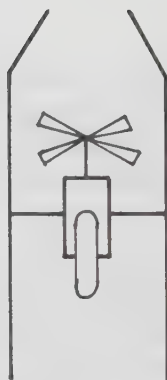


Abbildung Nr. 8: Modell des Spinhalers ^R

Eine andere Möglichkeit der Partikelherstellung ist die Verbrennung und anschließende Kondensation einer Substanz. Wird z.B. Fe (CO) ₅ verdampft, entstehen unter Hinzufügen von Sauerstoff Eisenoxidpartikel (18).

2.5.3. Monodisperse Aerosole

Monodisperse Aerosole haben eine Verteilung des aerodynamischen Durchmessers mit einer Standardabweichung $< 1, 2$.

Für die Produktion sehr kleiner Partikel (0,05 bis $1, 5 \mu\text{m}$) läßt man z.B. Tetrafluoräthylen stufenweise bis zur gewünschten Partikelgröße polymerisieren. Solch kleine Partikel können aber auch durch kontrollierte Kondensation von Substanzen mit einem Siedepunkt zwischen 300 und 500 ° C hergestellt werden.

Am häufigsten wird jedoch das Prinzip des "Spinning disc" - Aerosolgenerators angewendet (153). Eine Stahl-

scheibe mit 2 cm Durchmesser wird durch eine Preßluft-turbine angetrieben. Die Umdrehungsgeschwindigkeit wird elektronisch kontrolliert. Dadurch ist es möglich, die Stahlscheibe bei einer konstanten Geschwindigkeit im Bereich von 6000 bis 80000 Umdrehungen in der Minute zu betreiben. Die Flüssigkeit, aus der die Aerosolteilchen bestehen sollen, wird auf die Mitte der rotierenden Scheibe gespritzt. Durch die Zentrifugalkraft überzieht sich die Scheibe mit einem dünnen Flüssigkeitsfilm. Am Rand der Scheibe entstehen in Abhängigkeit von Oberflächen-spannung und Zentrifugalkraft Tröpfchen. Die Beziehung zwischen der Oberflächen-spannung und der Kraft, die das Tröpfchen in Drehbewegung auf der Scheibe hält, ist gegeben durch

$$\frac{\pi}{6} \cdot \varrho \cdot D^3 \cdot \omega^2 \cdot \frac{d}{2} = \gamma \cdot \pi \cdot D$$

wobei ϱ die Dichte der Flüssigkeit, D der Durchmesser des Tröpfchens, ω die Winkelgeschwindigkeit der Scheibe, d der Durchmesser der Scheibe und γ die Oberflächen-spannung des Tröpfchens ist.

Walton und Prewett (98) beschrieben die Größe der Tropfen als eine Funktion von Zentrifugalkraft und Oberflächen-spannung:

$$D = \frac{2}{\omega} \cdot \sqrt{\frac{3 \cdot \gamma}{\varrho \cdot \alpha}}$$

Bei optimalen Bedingungen ergibt sich eine relative Standardabweichung von 3 Prozent (113).

Eine andere Methode für die Produktion eines monodispersen Aerosols ist die Herausfilterung einer monodispersen Fraktion aus dem Ausstoß eines polydispersen Aerosol-generators (74).

2.6. Messung von Deposition, Retention und Clearance

2.6.1. Definition

Die Aerosolmenge, die der Patient zum Zeitpunkt 0 inhaliert, aber nicht mehr ausgeatmet hat, wird Deposition genannt. Als Retention wird der Aerosolanteil in den Lungen bezeichnet, der zu einem späteren Zeitpunkt t noch im Kompartiment vorhanden ist. Das bedeutet somit, daß die Deposition nicht zeitabhängig (Verteilung zum Zeitpunkt 0), die Retention eine abnehmende Größe und daher zeitabhängig ist. Die Differenz zwischen Deposition und Retention, die der Elimination der Partikel aus dem Kompartiment entspricht, heißt Clearance.

2.6.2. Abschätzung der Deposition abhängig von der Exposition

Es ist möglich, die inhalierte Aerosolmenge abzuschätzen, falls die Größe der Teilchen und die Aerosolkonzentration bekannt ist; so machen manche Autoren nur Angaben über die Exposition. Trotzdem ist es nötig, das inhalierte Aerosol genauer zu charakterisieren, da verschiedene Faktoren, wie z.B. Atmungstechnik und Krankheit (vgl. Kap. 2.7.), die Ablagerung des Aerosols beeinflussen.

Wird jedoch außer Teilchengröße und Aerosolkonzentration auch die Ventilation gemessen, kann die Deposition in Anlehnung an theoretische Vorhersagen und Modelle abgeschätzt werden. Die ersten Modelle wurden von Findeisen (43) und Landahl (76) beschrieben.

2.6.3. Konzentration in der Einatemungsluft gegenüber Ausatemungsluft

Eine andere einfache Meßmethode stellt die Differenz der Aerosolmenge zwischen der Einatemungsluft und der Ausatemungsluft fest. Bei bekannter Ventilation läßt sich der Gesamtbetrag der Deposition errechnen. Mit dieser Methode erhält man jedoch keine Information darüber, in welchem Teil des Bronchialbaums die Aerosolteilchen abgelagert werden. Wenn einige Überlegungen bezüglich des Totraums und des Ausmaßes der Mischluft angestellt werden, kann die Konzentration der Partikel als eine Funktion des Volumens der Ausatemungsluft benutzt werden, um die regionale Deposition abzuschätzen (4, 5). Die Gültigkeit dieser Abschätzung muß jedoch angezweifelt werden.

Die Konzentration des Aerosols wird meistens mit einem Aerosolphotometer gemessen: Die Teilchen kreuzen einen Lichtstrahl, der dadurch gestreut wird. Die Lichtstreuung wird z.B. durch einen Photomultiplier aufgenommen und in ein analoges Stromsignal umgewandelt. Dieses Signal ist proportional der Partikelzahl bei einem bestimmten Zeitpunkt (vgl. 2.4.1. und 2.4.2.).

2.6.4. Messung mit Radionukliden

Studien der Aerosoldeposition und der Clearance werden am häufigsten mit radioaktiven Isotopen durchgeführt, da diese Messungen

a) für den Patienten nur eine geringe Belastung darstellen

- b) eine hohe Empfindlichkeit besitzen
- c) ein hohes örtliches und zeitliches Auflösungsvermögen haben
- d) quantifizierbar sind.

Das ideale Radiopharmazeutikum zur Aerosolszintigraphie für die Anwendung am Patienten sollte folgende Eigenschaften erfüllen:

- a) reiner Gamma-Strahler (ohne Beta- oder Alpha-Anteil) mit einer für die Szintillationskamera geeigneten Energie bei guter örtlicher Auflösung (Gamma-Energie der Größenordnung 100-200 KeV) und einer Halbwertszeit, die lang im Vergleich zur Untersuchungszeit ist, andererseits aber so kurz ist, daß es nur zu einer geringen Strahlenbelastung des Patienten kommt.
- b) Während der Untersuchungszeit darf keine Resorption im Respirationstrakt stattfinden; die Größe der inhalierten Partikel sollte in einer Größenordnung sein, die ein Eindringen auch in die Lungenperipherie gestattet (größenordnungsmäßig 1-6 μm).
- c) die Herstellung sollte unproblematisch und wenig kostenintensiv sein, z.B. Entnahme des Isotops aus einem Generator-System mit ständiger Verfügbarkeit in nuklearmedizinischen Abteilungen.

Haben die Gammastrahlen eine geringere Energie als etwa 100 KeV, wird ein großer Teil der Strahlen im Körper absorbiert. Liegt ihre Energie andererseits über 300 KeV, ist ihre Kollimation problematisch, und die örtliche Auflösung wird schlecht.

Alpha- oder Beta-Strahler werden in der in-vivo-Diagnostik nicht verwendet, da sie im Gewebe, das die Radioisotopen aufnimmt, eine extrem hohe Strahlenbelastung ohne diagnostischen Nutzen bewirken. Für die Autoradiographie werden aber Alpha- und Beta-Strahler benutzt, da ihre kurze Weglänge, die sie für die externe Messung nicht brauchbar macht, auf einem Film, der das mit Isotopen beladene Gewebe berührt, eine lokalisierte Filmschwärzung erzeugt.

Die Messung einer radioaktiven Strahlung, wobei hier nur von Gamma-Strahlung gesprochen werden soll, geschieht durch Wechselwirkung mit der Materie des Szintillationskristalls, der nach Energieabsorption Lichtblitze einer bestimmten Frequenz aussendet, die von einem Photomultiplier gesehen und verstärkt werden. Dadurch werden sie zu einem elektrischen Signal. Hierbei wird nur der Photoeffekt bei der Energieabsorption der Gamma-Quanten berücksichtigt, da nur dieser eine eindeutige Punkt-zu-Punkt Zuordnung zwischen Entstehungsort des Gamma-Quants und Bild auf dem Registriergerät (z.B. Kamera) gestattet. Der Compton-Effekt würde wegen der nur unvollständigen Energieabgabe unter Ablenkung des Gamma-Quants nicht diese eindeutige Zuordnung garantieren, so daß durch Energiediskrimination dieser Effekt eliminiert werden muß.

Die örtliche Zuordnung des Aktivitätsverteilungsmusters durch ein szintigraphisches Registriergerät (Sonde, Scanner oder Gamma-Kamera) bedarf einer besonderen Kollimation. Der Kollimator besteht entweder aus einem einzelnen, zylindrischen Loch oder aus einem Bleiblock mit vielen Bohrungen. Je feinrastiger der Kollimator ist (zahlreiche

kleine Bohrungen mit dünnen Blei-Septen zwischen den Bohrungen), umso besser ist das örtliche Auflösungsvermögen. Dünne Septen zwischen den Bohrungen jedoch sind nur für niederenergetische Gamma-Strahlen anwendbar, woraus sich die höhere örtliche Auflösung von niederenergetischen Strahlen im Vergleich zu höherenergetischen erklärt.

Da ein einzelner Detektor die Aktivität eines relativ kleinen Organabschnittes registriert, müssen mehrere Detektoren gekoppelt werden (94). Bei der Scanner-Szintigraphie wird der Detektor bewegt, wodurch das gesamte Organ abgetastet werden kann. Die hierfür benötigte Zeit (fünf bis dreißig Minuten) ist aber im allgemeinen für die Sequenzszintigraphie zu lang.

Bei der Gammakamera treten diese Probleme nicht auf. Sie besteht aus einem großflächigen, dünnen Szintillationskristall mit Parallelloch-Kollimator. Damit können größere Körperteile gleichzeitig untersucht werden. Die Meßzeiten betragen nur Sekunden bis Minuten.

Wir verwendeten die Gammakamera Sigma-410 S der Firma OHIO-NUCLEAR. Der Detektorkopf besteht aus einem Natriumjodidkristall von 51,4 cm Durchmesser und 1,25 cm Dicke mit 37 hexagonal angeordneten Bialkali-Photomultipliern. Es ergibt sich ein effektives Gesichtsfeld von 36,8 cm Innenkreisdurchmesser bei sechseckigem Sichtfeld; der Außenkreisdurchmesser beträgt 42,5 cm.

Zur Informationsverarbeitung kam das Datensystem ON 150 der Firma OHIO-NUCLEAR zur Anwendung. Dieses System hat

ein festverdrahtetes Programm und kann deshalb nicht programmiert werden. Die Matrix des Kernspeichers besitzt 128 mal 128 (= 16 K) Elemente bei einer Tiefe von 256 Impulsen pro Matricelement. Die Daten werden auf einem neunspurigen Magnetbandspeicher manuell oder automatisch aufgezeichnet.

Es können rechteckige Teilbereiche (Areas of Interest) bzw. mit einem "Joystick" beliebige, unregelmäßige "Regions of Interest" der Bilddarstellungen eingestellt und die Impulsrats in diesen Bereichen abgelesen werden. Außerdem lassen sich zwei vertikale oder horizontale Schnittebenen ("Slices") durch die Bilddarstellungen legen und die Impulsänderung als Profil innerhalb eines Schnittes mit einem Linienschreiber registrieren.

2.6.5. Messung durch magnetische Partikel

Aerosolstudien können nicht-invasiv auch mit magnetischen Partikeln und empfindlichen Meßgeräten betrieben werden (26, 27, 66). Aus Serienmessungen lassen sich Clearance-Kurven berechnen. Der größte Vorteil dieser Technik ist, daß so lange gemessen werden kann, wie sich noch magnetischer Staub in der Lunge befindet. So können Clearance-Messungen noch Monate nach Inhalation, was für die Clearance-Bestimmung der Lungenperipherie wichtig ist, unternommen werden. Dies ist mit keiner anderen nicht-invasiven Methode möglich, außer es werden radioaktive Isotopen mit langer Halbwertszeit, die aber die Strahlenbelastung des Patienten erheblich erhöht, verwendet.

Magnetit (Fe_3O_4) und Gamma-Hematit (Gamma Fe_2O_3) sind das geeignete Ausgangsmaterial für Clearance-Messungen. Beide sind in kleinen Mengen für den Patienten unschädlich. Wird nach der Inhalation ein Magnetfeld von außen angelegt, erzeugen diese beiden Substanzen ein neues Magnetfeld. Wichtiger ist jedoch, daß sie ferromagnetische Eigenschaften besitzen, d.h. sie behalten ihr neues Magnetfeld nach Abschaltung des äußeren Magnetfeldes teilweise bei, wodurch die Staubmenge in der Lunge bestimmt werden kann.

2.6.6. Nachweis im bioptischen Material

Die Szintigraphie liefert zwar einige Informationen über die Menge und Verteilung der inhalierten Aerosolteilchen, aber manche Fragen können nicht beantwortet werden. So ist es z.B. nahezu unmöglich, zwischen der Deposition in den Bronchiolen und den Alveolen zu unterscheiden.

Die genaueste Methode ist der Nachweis der Partikel im bioptischen Material bei der Bronchoskopie. Je nach der Substanz der Partikel können diese direkt im Mikroskop betrachtet werden oder werden zuvor noch angefärbt. Wurden radioaktive Teilchen inhaliert, kann ihr Ablagerungsort in der Lunge auch mittels Autoradiographie ermittelt werden. Alpha-Strahler und weiche Beta-Strahler, deren Weg im Gewebe und auf dem Film kurz ist, bringen die besten Ergebnisse hervor, sind aber vom Standpunkt der Strahlenbelastung für die Anwendung am Menschen wohl nicht vertretbar.

2.7. Abhängigkeit der Deposition eines Aerosols von verschiedenen Faktoren

Die physikalischen Mechanismen, die die Ablagerung der Aerosolteilchen in der Lunge bewirken, können herausgefunden werden (vgl. Kap. 2.2.). Ebenso ist es möglich, die Größenverteilung und andere Eigenschaften der Teilchen zu bestimmen. Die Zielsetzung jedoch, auf die es hier ankommt, gilt der Frage, wieviel Partikel und an welcher Stelle in der Lunge die Partikel abgelagert werden. Bis jetzt existiert keine umfassende Theorie, die den Depositionsort und die Depositionsmenge vorhersagen kann, da verschiedene Faktoren die Ergebnisse beeinflussen. Größe, Form und Dichte der Partikel, Anatomie des Bronchialbaumes, Totraumvolumen, Vitalkapazität, Atmungstechnik und Gesundheitszustand des Patienten sind wichtige Determinanten für die Deposition eines Aerosols.

2.7.1. Theoretische Ergebnisse

Um die Ablagerung eines Aerosols zu beschreiben, wird der Atmungsstrakt gewöhnlich in drei Kompartimente aufgeteilt: den Bereich des Nasopharynx, den tracheobronchialen und den pulmonalen Bereich. Im Nasopharynx muß der Luftstrom bei hoher Geschwindigkeit mehrmals seine Richtung ändern. Die Deposition aufgrund der Trägheit der Teilchen ("Impaction") ist deshalb bei großen Partikeln hoch.

Der tracheobronchiale Bereich besteht aus der Trachea und allen Bronchien und Bronchiolen. An Bifurkationen ist Impaction die wichtigste Ablagerungsart; die Sedimentation ist in diesem Bereich ebenfalls wichtig, da das Teilchen

- bei kleiner werdenden Bronchien - nur einen kurzen Weg zur Bronchuswand zurücklegen muß. Ablagerung durch Diffusion tritt wie im Nasopharynx kaum auf, da die Teilchen aufgrund ihrer Geschwindigkeit nur kurze Zeit am gleichen Ort verweilen.

Der pulmonale Bereich enthält die Alveolen. Da die Bewegung des eingeatmeten Aerosols hier sehr gering ist, kann keine Impaction stattfinden. Die Hauptablagerungsart ist in diesem Bereich deshalb die Sedimentation und zusätzlich bei kleinen Teilchen die Diffusion.

Landahl (76) erarbeitete mehrere Gleichungen, auf welche Art die Aerosolteilchen sich ablagern können:

Die Möglichkeit der Ablagerung durch Sedimentation in einem Bronchus ist gegeben durch

$$M_s = 1 - e^{-0,8 \cdot v_0 \cdot t \cdot \cos \psi \cdot r^{-1}},$$

wobei M_s die Möglichkeit der Ablagerung durch Sedimentation, v_0 die Sedimentationsgeschwindigkeit aus Gleichung I (siehe 2.2.1.), t die verbrachte Zeit in diesem Bronchus, ψ der Winkel, den der Bronchus mit der Horizontalen bildet, und r der Radius des Bronchus ist.

Impaction wird bestimmt durch die Stokes Zahl, die der Quotient aus der Entfernungsstrecke s (siehe Gleichung II in 2.2.2.) und der Kenngröße dieses Systems ist:

$$St = \frac{s}{R} = \frac{v \cdot v_0 \cdot \sin \alpha}{g \cdot R}$$

Dabei ist St die Stokes Zahl, s die Entfernungsstrecke, R die Kenngröße, v die Geschwindigkeit des Teilchens, v_0 die Sedimentationsgeschwindigkeit, α der Ablenkungswinkel, und g die Erdbeschleunigung.

Landahl (76) gibt die Möglichkeit der Ablagerung durch Impaction durch

$M_I = \frac{St}{St + 1}$ an, wobei M_I die Möglichkeit der Ablagerung durch Impaction, und St die Stokes Zahl ist.

Für die Möglichkeit der Ablagerung durch Diffusion entdeckte Landahl (77) folgenden Zusammenhang:

$$M_D = 1 - e^{-0,58 \cdot \frac{\delta}{r}}$$

wobei M_D die Möglichkeit der Ablagerung durch Diffusion, δ die Diffusionsstrecke aus 2.2.3., und r der Radius des Bronchus ist.

Mit obigen Gleichungen kann nicht der Depositionsort des Aerosols präzise vorhergesagt werden, vielmehr erläutern sie einen Zusammenhang zwischen Teilchengröße, Geschwindigkeit des Luftstroms und Anatomie der Lunge.

2.7.2. Größenverteilung eines Aerosols

Große Aerosolteilchen (größer als $5\mu m$) werden fast vollständig im oberen Respirationstrakt (Nasopharynx) abgelagert, da hier Sedimentation und Impaction die wichtigsten Mechanismen der Deposition sind (siehe 2.7.1.).

Für sehr kleine Teilchen (kleiner als $0,5\mu m$) wird die Diffusion vorherrschend; die Deposition steigt, vor allem im pulmonalen Bereich, da dort der Abstand zur Alveolenwand gering, und die Verweilzeit des Teilchens lang ist, steil an.

Morrow (93) untersuchte bei normaler Nasenatmung die Ablagerung von Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser

zwischen $0,01$ und $100\text{ }\mu\text{m}$ (siehe Abb.Nr. 9).

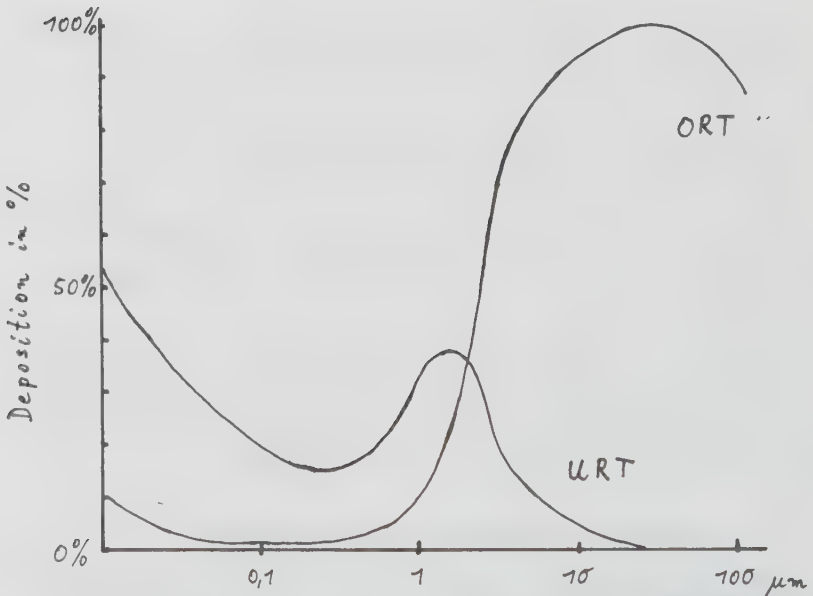


Abbildung Nr. 9: Partikelgröße und Deposition (nach Morrow (93)).

ORT = oberer Respirationstrakt

URT = unterer Respirationstrakt

Die Ablagerung von Aerosolteilchen im unteren Respirationstrakt beginnt erst mit einer Teilchengröße von $10\text{ }\mu\text{m}$ und weniger. Von 2 bis $0,5\text{ }\mu\text{m}$ nimmt die Deposition wieder ab, steigt aber unter $0,5\text{ }\mu\text{m}$ an. Gerade dieser Abfall und Wiederanstieg der Kurve zwischen 1 und $0,1\text{ }\mu\text{m}$ fällt auf.

Dies ist dadurch zu erklären, daß die Partikel in diesem Größenbereich zu klein sind, um von Gravitationskräften (Sedimentation, Impaction) sehr beeinflußt zu werden. Andererseits sind die Partikel noch zu groß, als daß die Brown'schen Kräfte (Diffusion) voll zur Geltung kommen könnten. Die Deposition dieser Partikel in der Lunge beträgt deshalb weniger als zwanzig Prozent; der Rest wird wieder ausgeatmet.

Yu und Taulbee (159) entwickelten ein verfeinertes Modell für die Aerosolablagerung, das den Ablagerungsmechanismen Rechnung trägt und das anatomische Lungenmodell von Weibel (155) beinhaltet. Die Voraussetzungen dieses Modells stehen in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen. Dieses Modell gibt eine minimale Deposition von etwa nur zehn Prozent für eine Teilchengröße von $0,3\mu$ an.

Lippmann und Albert (79) teilten die Deposition im unteren Respirationstrakt in die tracheobronchiale und die pulmonale Deposition auf. Die tracheobronchiale Deposition nahm proportional der Abnahme des Partikeldurchmessers von 10 auf 2μ ab; die Deposition in den Alveolen erreichte bei Mundatmung ein Maximum von fünfzig Prozent für Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 3μ .

Raabe und Mitarbeiter (117) dagegen beobachteten bei Syrischen Goldhamstern eine ständige Zunahme der Deposition im pulmonalen Bereich bei Abnahme der Partikelgröße von $3,05$ auf $0,20\mu$.

Bei all diesen Untersuchungen gibt es häufig große Unterschiede in der Deposition des gleichen Aerosols bei ver-

schiedenen Probanden, weshalb auch die Kurven der Abbildung Nr. 9 nicht als präzise Ergebnisse, sondern nur als grobe Näherung betrachtet werden sollten.

2.7.3. Atmungstechnik

Außer der Partikelgröße eines Aerosols hat vor allem die Atmungstechnik einen großen Einfluß auf die Ablagerungsart und auf den Ablagerungsort in der Lunge. Impaction nimmt mit der Luftstromgeschwindigkeit, Sedimentation und Diffusion mit der Zeit zu (vergl. Kap. 2.2.).

Das Minutenvolumen der Lunge legt die Gesamtzahl der abgelagerten Partikel fest. Dennis berichtet (32), daß die Depositionsfraktion mit dem Minutenvolumen für Partikel mit einem Durchmesser größer als $1,0\mu\text{m}$ ansteigt. Die International Committee on Radiation Protection (ICRP) Task Group dagegen ermittelte, daß zwar die Gesamtzahl der abgelagerten Partikel mit dem zunehmenden Minutenvolumen ebenfalls zunimmt, die Depositionsfraktion aber relativ unabhängig vom Atemminutenvolumen ist, zumindest im Bereich von 0,75 bis 2,0 Liter in der Minute (122). Muir und Davies (99) fanden heraus, daß die Depositionsfraktion linear mit dem Atemzugvolumen ansteigt, mit der Wurzel der Atemfrequenz aber abfällt. Palmes und Mitarbeiter (107, 108) zeigten, daß die Deposition eines Aerosols eine Exponentialfunktion der Atemanhaltezeit darstellt. Newhouse und Ruffin (103) konnten bei schneller Ventilation die Aerosolteilchen vor allem zentral, bei langsamer Inhalation mit anschließendem Atemanhalten die Teilchen vor allem in der Lungenperipherie ablagern.

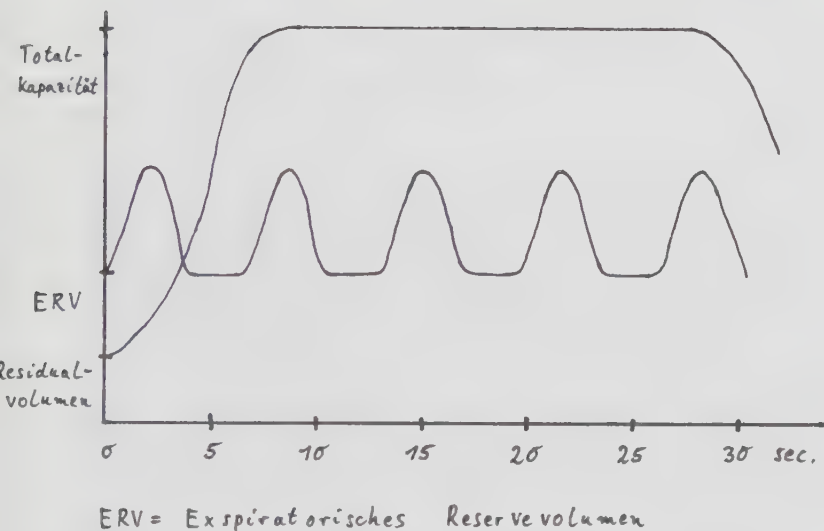


Abbildung Nr. 10: Atmungstechnik für periphere (I) und zentrale (II) Deposition.

Für die zentrale Deposition ließen wir den Patienten schnell ein- und ausatmen mit anschließender kurzer Pause. Dieses Atemmanöver führten wir zehn mal in einer Minute durch.

Für die periphere Deposition inhalierte der Patient nach maximaler Exspiration langsam bis zum Erreichen der Totalkapazität. Daraufhin hielt der Patient zwanzig Sekunden den Atem an (siehe Abb. Nr. 10).

2.7.4. Nasen- gegenüber Mundatmung

Die Möglichkeit der Nase, größere Partikel in der Einatemungsluft zurückzuhalten, ist ein wichtiger Mechanismus, um die Lunge von Fremdkörpern relativ freizuhalten. Die Nasenmuscheln, die daraus folgende Umlenkung des Luftstromes und die Nasenhaare fördern die Ablagerung durch Impaction (115).

Partikel, die einen größeren Durchmesser als $5,0\mu\text{m}$ haben, werden fast vollständig im Nasopharynx abgelagert (vergl. Abb. Nr. 9). Die Nase schützt somit den unteren Respirationstrakt. Bei intakter Zilientätigkeit ist die Clearance in der Nase schnell, die Verweilzeit der Partikel deshalb kurz: Wir ermittelten für ein Normalkollektiv von 10 Probanden eine Nasen-Clearance von 40 % in 15 Minuten, Rossman et al. dagegen für 13 Gesunde eine Clearance von 48 % in 30 Minuten (128). Beim Kartagener-Syndrom (67) dagegen findet fast keine Clearance statt (128).

Bei Nasenatmung werden also mehr Partikel zurückgehalten als bei Mundatmung. Patienten, die nur durch den Mund einatmen, lagern erheblich mehr Partikel in der Lunge ab als bei Nasenatmung, was auch bei einem Intratrachealtubus nicht vergessen werden sollte.

Für die Aerosolszintigraphie macht man sich diese Ergebnisse zunutze: Der Patient erhält wie in der Lungenfunktionsprüfung eine Nasenklemme und atmet durch ein Mundstück ein und aus (siehe 3.).

2.7.5. Hygroskopie

Die Größenverteilung von Aerosolteilchen wird nicht allein durch den Prozeß der Aerosolerzeugung bestimmt. Es ist zu berücksichtigen, daß ein Inhalationsnebel zwischen Entstehung im Vernebler und Inhalation zeitliche Änderungen hinsichtlich Größe und Konzentration der Teilchen erfährt. Ein Aerosol aus reinem Wasser verändert sich recht schnell: Tröpfchen mit einem Durchmesser unterhalb von $2\mu\text{m}$ verschwinden selbst bei 100 Prozent Luftfeuchtigkeit innerhalb von 0,5 Sekunden (48). Diese Erscheinung beruht auf der Erhöhung des Dampfdruckes mit zunehmender Krümmung der Oberfläche (Kelvin-Effekt).

Bei Tröpfchen, die nicht aus reinem Wasser, sondern aus einer Lösung bestehen, konkurrieren Dampfdruckerhöhung durch Oberflächenspannung und Dampfdruckerniedrigung durch Lösung miteinander, so daß diese Tröpfchen relativ stabil sind. Erst für eine Salz- bzw. Medikamentenkonzentration unter 0,1 Prozent ist die Verschiebung des Spektrums zu kleineren Tröpfchendurchmessern nicht mehr zu vernachlässigen (126). Hochkonzentrierte Tröpfchen dagegen wachsen an und werden deshalb bei der Inhalation frühzeitig abgelagert. Aus einem Kochsalzteilchen von $2\mu\text{m}$ Durchmesser kann innerhalb von einer Sekunde ein Salzwassertröpfchen von $6\mu\text{m}$ Durchmesser entstehen. Sinclair und Mitarbeiter (142) ermittelten, daß trockene Aerosolteilchen der Atmosphäre bei hoher Luftfeuchtigkeit ihren Durchmesser verdoppeln können.

2.7.6. Elektrische Ladung

Aerosolteilchen können eine positive oder negative Ladung tragen, die entweder durch den Produktionsprozeß oder von der Atmosphäre induziert wurde. Eine elektrische Ladung kann das Teilchen in verschiedener Art beeinflussen:

- a) Das Teilchen bewegt sich entlang elektrischer Feldlinien. Dieser Effekt spielt jedoch keine Rolle, da im allgemeinen elektrische Felder am Thorax nicht existieren.
- b) Die Größenzunahme oder -abnahme des Teilchens (siehe 2.7.5.) ändert sich.
- c) Das geladene Teilchen induziert in einer neutralen Bronchuswand eine entgegengesetzt gerichtete Ladung und wird dadurch angezogen.

Fry (47) fand keinen signifikanten Unterschied in der Deposition in der Nase zwischen geladenen und kaum geladenen Teilchen. Melandi und Mitarbeiter (88) aber entdeckten, daß die Deposition für hochgeladene Teilchen um 15 bis 30 Prozent zunahm.

2.7.7. Krankheit

Nicht zuletzt verändert auch der Gesundheitszustand des Patienten wesentlich die Deposition eines Aerosols. Bei Patienten mit chronischer Bronchitis nimmt die Deposition im tracheobronchialen Bereich zu, im pulmonalen Bereich dagegen ab (80). Taplin und Mitarbeiter (146) diskutierten, wie "Obstruktion" von Bronchien bei Bronchitis,

Emphysem, Atelektasen, Fibrose und Tumoren die Ablagerung von Aerosolteilchen in manchen Lungenabschnitten vermindert.

Diese Veränderungen im Depositionsmuster bei bestimmten Lungenkrankheiten kann (mit oder ohne Clearance - Messungen) für die Diagnostik herangezogen werden.

Die verantwortlichen Mechanismen für die veränderte Deposition sind noch nicht vollkommen geklärt. Obstruktion einiger Bronchien leitet die inhalierte Luft in nicht-verengte Bronchien um. Bei Abnahme des Bronchusquerschnittes erhöht sich die Luftstromgeschwindigkeit, aus einer linearen wird eine turbulente Strömung. Die Ablagerung durch Impaction nimmt deshalb zu, und damit auch die Deposition in zentralen Lungenabschnitten. Außerdem können sich bei manchen Krankheiten die Alveolen verändern, was auch die Deposition im Parenchym verändert.

2.8. Nebenwirkungen der Aerosolszintigraphie

Bei den bisher über 100 Aerosolstudien klagte kein Patient über Nebenwirkungen, weder während der Aerosolinhalation, noch nach Ablauf der Untersuchung.

Von manchen Patienten wurde es allerdings als unangenehm empfunden, eine halbe Stunde lang in unveränderter Position vor der Gamma-Kamera zu sitzen.

2.8.1. Radioaktivität

Der Patient inhalierte durchschnittlich $1,0 \pm 0,5$ mCi Technetium 99 m, das an Schwefelkolloid gebunden war.

Dies ergibt bei einem Probanden von 70 kg Körpergewicht bei Inhalation von 1 mCi eine Ganzkörperdosis von 0,019 rd/mCi (91).

Zum Vergleich: Bei der Leberszintigraphie werden pro Patient ca. 3 mCi injiziert.

2.8.2. Trägersubstanz

Wird nur das Generator-Eluat Technetium 99 m als Per-technetat eingeatmet, werden die Natrium-Perotechnetat-Moleküle aus dem Bronchialbaum und den Alveolen resorbiert, gelangen ins Blut und reichern sich anschließend u.a. in der Schilddrüse an. Es ist deshalb nötig, das Technetium an größere, nichtresorbierbare Teilchen zu binden: Wir verwendeten Schwefelkolloid der Firma Byk-Mallinckrodt (Testbesteck "Techne Scan Lyo Coll"). Bei unseren Studien konnten wir keine Aktivität in der Schilddrüse (Perotechnetat) bzw. in der Leber (aufgrund des Technetium-Schwefelkolloids) nachweisen. Dies beweist somit die fehlende Resorption in den Lungen, so daß die Elimination nur durch mukoziliäre Clearance und ähnliche Transportmechanismen (siehe 1.4. a) und b)) erfolgt. Nebenwirkungen, die vom Schwefelkolloid - jeder Patient inhalierte 2-5 μ g Schwefel - ausgehen, wurden bisher nicht beobachtet.

3. Versuchsdurchführung

Vor Versuchsbeginn wurde jeder Patient über Sinn und Durchführung der Aerosolszintigraphie aufgeklärt. Der Patient erhielt eine Nasenklemme und atmete durch ein Mundstück ein und aus. Um eine radioaktive Kontamination des Untersuchungsraumes zu vermeiden, wurden aus der Ausatemungsluft die Aerosolteilchen herausgefiltert. Das Mundstück war deshalb über ein Y-Rohr nicht nur mit dem Vernebler, sondern auch mit einem Bakterienfilter verbunden. Pro Patient wurden 2 ml der Testbestecklösung (siehe 2.8.2.) in die Verneblerkammer gegeben. Ein Teil dieser Lösung wurde vernebelt und vom Patienten eingeatmet.

Partikelgröße des radioaktiven Aerosols und Atmungstechnik varriierten je nach Untersuchung: Sollten die zentralen Bronchien dargestellt bzw. die tracheobronchiale Clearance gemessen werden, wurde der mittlere Massendurchmesser der Aerosolteilchen auf $6\mu\text{m}$ eingestellt (siehe 2.5.2.), und der Patient atmete mehrmals schnell ein und aus (siehe 2.7.3.). Sollte jedoch die Lungenperipherie dargestellt werden, wurde der mittlere Massendurchmesser auf $3\mu\text{m}$ festgelegt (siehe 2.5.2.); nach maximaler Expiration inhalierte der Patient langsam und hielt anschließend den Atem zwanzig Sekunden lang an (siehe 2.7.3.).

Nach der Aerosolinhalation trank der Proband ein Glas Wasser, um Rachen und Oesophagus von den Aerosolteilchen zu reinigen. Das Lungenszintigramm könnte sonst durch Überlagerung von Oesophagus und Lungengewebe verfälscht werden.

Anschließend nahm der Patient mit dem Rücken zur Gamma-Kamera Platz. Bei Studien, die das Depositionsmuster betrafen, wurde nur ein Bild aufgenommen (vergl. Abb. 11); bei Clearance-Studien wurde für die Dauer einer halben Stunde alle zwei Minuten ein Szintigramm auf dem Magnetbandspeicher automatisch aufgezeichnet (siehe 2.6.4.). Somit entstand eine Sequenz von 15 Bildern pro Studie.

Für eine schnelle, grobqualitative Auswertung ließ der Untersucher die Sequenz wie einen Film ablaufen. Um aber genauere Ergebnisse zu erhalten, wurden bestimmte Lungenabschnitte (Zentrale Bronchien bzw. Lungenperipherie) mit einem "joystick" als "regions of interest" ausgewählt (vergl. Abb. Nr. 12, 13). Die Impulsrate in dem jeweiligen Bereich wurde pro Bild abgelesen. Diese sich daraus ergebenden 15 Zahlen können jedoch nicht direkt miteinander verglichen werden, da die Impulsrate von Technetium 99 m aufgrund des radioakten Zerfalls in einer halben Stunde um etwa 6 Prozent abnimmt. Die abgelesenen Werte wurden deshalb mit einem programmierbaren Tischrechner (HP 97 der Fa. Hewlett and Packard) entsprechend korrigiert.

Für die Übertragung auf Millimeterpapier wurde der erste Wert gleich 100 Prozent gesetzt, die folgenden 14 Werte in Prozent dieses Ausgangswertes. Mit Hilfe des Tischrechners HP 97 wurde durch die 15 Punkte im Diagramm eine Regressionsgerade gelegt (vergl. Abb.Nr. 14). Nun erst ließen sich Aussagen über die Clearance im Bronchialbaum machen.

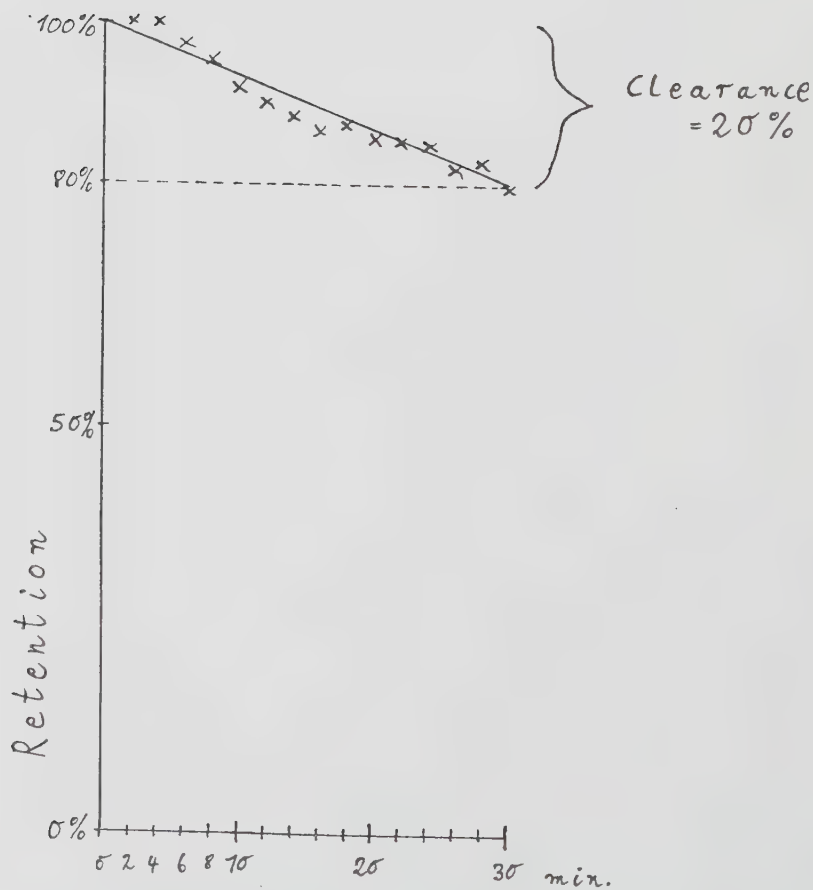
Abbildung Nr. 11: Aerosolszintigramm (p.a.) mit Darstellung des gesamten Lungenparenchyms

Abbildung Nr. 12: Aerosolszintigramm (p.a.) mit Darstellung der Hauptbronchien

Abbildung Nr. 13: Aerosolszintigramm (p.a.) mit zentraler
und peripherer "region of Interest" (ROI)

Anmerkung zu Abbildung 13: Die ROI wurde nicht gleichzeitig über die zentralen Bronchien und die Lungenperipherie gelegt, wies es Abbildung Nr. 13 vermuten läßt. Vielmehr wurde die Sequenz von 15 Bildern einmal nur mit der zentralen ROI, das andere Mal nur mit der peripheren ROI ausgewertet.

Abbildung Nr. 14: Beispiel für ein Diagramm mit Prozent der korrigierten Impulsraten pro Zeit und dazugehöriger Regressionsgeraden.



4. Patientenkollektiv

Am Zentralkrankenhaus Gauting wurden im Rahmen dieser Arbeit zwischen dem 25.Juni 1979 und dem 11.Dezember 1980 97 Patienten mit der Aerosolszintigraphie untersucht, davon waren 54 Probanden männlich (= 56 %) und 43 weiblich (= 44 %). 16 Patienten wurden zweimal, 2 Patienten dreimal bestellt.

Die 62 Patienten (= 65 %) im Alter von 30 - 59 Jahren stellten den größten Anteil am Gesamtkollektiv (siehe Tab. Nr. 1).

Tabelle Nr. 1:

Das Patientenalter (n = 97)

unter 20 Jahre	5 Patienten
20 - 29 "	14 "
30 - 39 "	20 "
40 - 49 "	17 "
50 - 59 "	25 "
60 - 69 "	10 "
über 69 "	6 "

Bei der Anamnese der Patienten wurde besonderer Wert gelegt auf die Dauer der Beschwerden, auf den Nikotinkonsum und auf den Medikamentenkonsum (Sekretolytika, Broncholytika (Xanthinderivate), β - Sympathomimetika und Steroide). Von den diagnostischen Untersuchungen wurden vor allem die Werte der Lungenfunktionsprüfung und -soweit vorhanden- die makroskopischen und mikroskopischen Ergebnisse der Bronchoskopie berücksichtigt.

4.1. Normalkollektiv

Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv aus 12 Patienten (7 Frauen und 5 Männer), die nachweislich (Bronchoskopie, Lungenfunktionsprüfung, Klinik) keine Erkrankung des Bronchialsystems aufwiesen. Diese Diagnose wurde nach Durchführung der Aerosolszintigraphie retrospektiv gestellt. Neun Patienten waren Nichtraucher, Patient N 3 rauchte seit 8 Jahren nicht mehr, Patient N 2 rauchte zwei, Patient N 10 zehn Zigaretten pro Tag.

4.2. Patienten mit Bronchitis

Wir untersuchten 10 Männer und 7 Frauen mit der Diagnose Bronchitis. Knapp ein Viertel der Patienten hatte seit über 3 Jahren Beschwerden. Bei etwa der Hälfte der Patienten blieb die Dauer der Bronchitis unbekannt (siehe Tab. Nr. 2).

Tabelle Nr. 2:

Dauer der Beschwerden

Patient Nr.	Dauer der Beschwerden			
	unbekannt	unter 1 Jahr	1-3 Jahre	über 3 Jahre
B 1				x
B 2			x	
B 3	x			
B 4			x	
B 5	x			
B 6				x
B 7	x			
B 8	x			
B 9				x
B 10	x			
B 11			x	
B 12	x			
B 13		x		
B 14				x
B 15	x			
B 16		x		
B 17	x			

Der Zigarettenkonsum lag recht niedrig. Nur 3 Bronchitiker (= 18 %) rauchten mehr als 10 Zigaretten täglich (siehe Tab. Nr. 3).

Tabelle Nr. 3: Zigarettenkonsum

Patient Nr.	unbekannt	0-10 Zig/die	11-20 Zig/die	mehr als 20 Zig/die
B 1		x		
B 2		x		
B 3	x			
B 4			x	
B 5		x		
B 6		x		
B 7	x			
B 8		x		
B 9				x
B 10		x		
B 11		x		
B 12		x		
B 13		x		
B 14				
B 15		x		x
B 16	x			
B 17	x			

In der Lungenfunktionsprüfung wurde bei 4 Patienten (= 24 %) eine Obstruktion, bei 5 (= 29 %) eine Partialinsuffizienz festgestellt. Bei einem Drittel der Bronchitiker ergaben sich Normalwerte. Drei Patienten hatten eine leichte Restriktion (siehe Tab. Nr. 4).

Tabelle Nr. 4: Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

Patient Nr.	unbekannt	Normalwerte	Obstruktion	Restriktion	Partialinsuffizienz
B 1			x		
B 2		x			
B 3	x				
B 4		x			
B 5		x			
B 6		x			
B 7					x
B 8			x		x
B 9					x
B 10			x		
B 11		x			
B 12				x	
B 13					x
B 14			x		x
B 15		x			
B 16				x	
B 17				x	

Sechs Patienten (= 35 %) nahmen keine Medikamente, acht (= 47 %) Sekretolytika ein. Sieben Bronchitiker (= 41 %) erhielten β -Sympathomimetika, vier (= 24 %) Methylxanthinderivate. Glucocorticoide wurden nur einem Patienten verabreicht (siehe Tab. Nr. 5).

Tabelle Nr. 5: Medikamentenkonsum

Patient Nr.	unbe- kannt	Sekreto- lytika	Methyl- xanthin	β -Sympatho- mimetika	Glucocor- ticoide	$\emptyset$
B 1				x		
B 2		x				
B 3	x					
B 4						x
B 5						x
B 6		x				
B 7		x	x	x		
B 8						x
B 9		x				
B 10		x	x	x		
B 11						x
B 12						x
B 13		x	x	x		
B 14		x		x	x	
B 15						x
B 16		x				
B 17			x	x		

4.3. Patienten mit Asthma bronchiale

Fünfzehn Männer und fünfzehn Frauen mit Asthma bronchiale wurden szintigraphiert. Über die Hälfte der Patienten klagte seit mehr als 3 Jahren über Atembeschwerden (siehe Tab. Nr. 6).

Auch in dieser Gruppe war der Zigarettenkonsum gering. Lediglich 3 Asthmatiker (= 10 %) rauchten mehr als 20 Zigaretten täglich (siehe Tab. Nr. 7).

In der Lungenfunktionsprüfung zeigten sich bei 17 Patienten (= 57 %) eine Obstruktion, bei 5 (= 17 %) eine Restriktion, bei 7 (= 23 %) eine Partialinsuffizienz und bei 2 Patienten eine Globalinsuffizienz. Sieben Asthmatiker hatten Normalwerte (siehe Tab. Nr. 8).

Mehr als 2/3 der Patienten wurden gleichzeitig mit Sekretolytika, Methylxanthinderivaten und β -Sympathomimetika behandelt; 13 dieser Patienten erhielten zusätzlich Glucocorticoide (siehe Tab. Nr. 9).

Tabelle Nr. 6:

Dauer der Beschwerden

Patient Nr.	Dauer der Beschwerden			
	unbekannt	unter 1 Jahr	1-3Jahre	über 3 Jahre
A 1	x			
A 2			x	
A 3		x		
A 4				x
A 5			x	
A 6				x
A 7			x	
A 8				x
A 9				x
A 10				x
A 11	x			
A 12		x		
A 13			x	
A 14				x
A 15			x	
A 16				x
A 17			x	
A 18				x
A 19	x			
A 20			x	
A 21				x
A 22				x
A 23				x
A 24				x
A 25				x
A 26			x	
A 27				x
A 28	x			
A 29				x
A 30				x

Tabelle Nr. 7: Zigarettenkonsum

Patient Nr.	unbe- kannt	0 - 10 Zig/die	11 - 20 Zig/die	mehr als 20 Zig/die
A 1			x	
A 2		x		
A 3			x	
A 4				x
A 5		x		
A 6		x		
A 7		x		
A 8	x			
A 9				x
A 10		x		
A 11	x			
A 12	x			
A 13		x		
A 14			x	
A 15	x			
A 16	x			
A 17		x		
A 18			x	
A 19		x		
A 20				x
A 21		x		
A 22		x		
A 23	x			
A 24	x			
A 25		x		
A 26		x		
A 27	x			
A 28		x		
A 29		x		
A 30		x		

Tabelle Nr. 8: Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

Patient Nr.	unbe- kannt	Normal- werte	Obstruk- tion	Restrik- tion	Partial- insuffiz.	Global- insuffizienz
A 1	x					
A 2				x		
A 3			x	x		
A 4			x			x
A 5		x				
A 6			x			
A 7		x				
A 8			x			
A 9			x			
A 10			x			
A 11		x				
A 12			x			
A 13		x				
A 14			x			
A 15		x				
A 16			x	x	x	
A 17			x		x	
A 18			x		x	
A 19			x		x	
A 20			x			
A 21						x
A 22			x		x	
A 23			x			
A 24	x					
A 25				x		
A 26			x		x	
A 27				x	x	
A 28		x				
A 29		x				
A 30			x			

Tabelle Nr. 9: Medikamentenkongsum

Patient Nr.	unbe- kannt	Sekreto- lytika	Methyl- xanthin	β -Sympatho- mimetika	Gluco- corticoide	Ø
A 1		x	x	x		
A 2			x			
A 3		x		x		
A 4			x	x		
A 5			x	x		
A 6		x	x	x		
A 7		x	x	x		
A 8		x	x	x	x	
A 9		x				
A 10		x	x			
A 11		x	x	x		
A 12		x		x	x	
A 13		x	x	x	x	
A 14		x	x	x	x	
A 15						x
A 16		x	x	x	x	
A 17		x	x	x		
A 18		x	x	x	x	
A 19		x	x	x		
A 20		x	x	x		
A 21		x	x	x	x	
A 22		x	x	x	x	
A 23		x	x	x	x	
A 24		x	x	x	x	
A 25		x	x	x	x	
A 26		x	x	x		
A 27		x	x	x		
A 28		x	x	x		
A 29			x	x	x	
A 30		x	x	x	x	

4.4. Patienten mit Lungenemphysem

Die Verdachtsdiagnose Lungenemphysem wurde bei den 6 untersuchten Patienten (4 Männer, 2 Frauen) nuklearmedizinisch (Ventilation, Perfusion) und / oder computertomographisch verifiziert. Bei der Hälfte der Patienten dauerte die Erkrankung seit über 3 Jahren an (siehe Tab. Nr. 10).

Tabelle Nr. 10: Dauer der Beschwerden

Patient Nr.	Dauer der Beschwerden			
	unbe- kannt	unter 1 Jahr	1 - 3 Jahre	über 3 Jahre
E 1				x
E 2	x			
E 3		x		
E 4	x			
E 5				x
E 6				x

Nichtraucher, mittlere und starke Raucher waren gleichmäßig verteilt (siehe Tab. Nr. 11).

Tabelle Nr. 11: Zigarettenkonsum

Patient Nr.	unbe- kannt	0 - 10 Zig./die	11 - 20 Zig./die	mehr als 20 Zig./die
E 1		x		
E 2		x		
E 3			x	
E 4			x	
E 5				x
E 6				x

Fast alle Patienten wiesen eine Obstruktion auf. Bis auf einen von diesen wurde außerdem eine Partial- bzw. Globalinsuffizienz festgestellt. Bei Patient E 3 wurde nur eine Restriktion ermittelt (siehe Tab. Nr. 12).

Tabelle Nr. 12: Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

Patient Nr.	Normalwerte	Obstruktion	Restriktion	Partialinsuffizienz	Globalinsuffizienz
E 1		x		x	
E 2		x	x	x	
E 3			x		
E 4		x			
E 5		x			x
E 6		x		x	

Nur ein Patient nahm keine Medikamente, die anderen Methylxanthinderivate und / oder β -Sympathomimetika. Zusätzlich wurden 2 Patienten mit Sekretolytika, ein Patient mit Glucocorticoiden therapiert (siehe Tab. Nr. 13).

Tabelle Nr. 13: Medikamentenkonsum

Patient Nr.	unbekannt	Sekretolytika	Methylxanthine	β -Sympathomimetika	Glucocorticoide	$\emptyset$
E 1		x	x	x		
E 2			x			
E 3						x
E 4			x	x		
E 5			x	x		
E 6		x		x	x	

4.5. Patienten mit Lungentuberkulose

Wir untersuchten 4 Männer (TB 1 bis TB 4) mit Lungentuberkulose, deren Erkrankungszeitpunkt aber nicht eruiert werden konnte.

Die Patienten TB 1 und TB 3 rauchten weniger als 5, die Patienten TB 2 und TB 4 zwischen 10 und 20 Zigaretten täglich.

Die Lungenfunktionsprüfung wurde nur bei den Patienten TB 1 und TB 4 durchgeführt; sie ergab für beide Patienten Normalwerte.

Allen 4 Patienten wurden ausschließlich Tuberkulostatika verabreicht.

4.6. Patienten mit Sarkoidose (M. Boeck)

Zwei Männer (MB 1 und MB 2) mit histologisch gesicherter Sarkoidose wurden szintigraphiert. Beide hatten seit knapp 2 Jahren Beschwerden, ebenso waren beide Nichtraucher.

Bei Patient MB 1 zeigte sich in der Lungenfunktionsprüfung eine Diffusionsstörung, bei Patient MB 2 eine Restriktion.

Patient MB 1 erhielt keine Medikamente, Patient MB 2 ein Sekretolytikum und β -Sympathomimetika.

4.7. Patienten mit Amyloidose

Bei einem unserer Patienten stellte sich bei der Bronchoskopie mit Probeexzision eine tracheobronchiale

Amyloidose heraus. Die Erkrankungsdauer blieb bei dieser Patientin, einer Nichtraucherin, unbekannt. In der Lungenfunktionsprüfung ergaben sich Normalwerte. Die Patientin nahm keine Medikamente ein.

4.8. Patienten mit Pleuraverschwartungen

Der Erkrankungszeitpunkt konnte bei den untersuchten Patienten (2 Männer S 1 und S 3, 2 Frauen S 2 und S 4) nicht ermittelt werden. Nur Patient S 3 war Raucher mit 30 Zigaretten täglich.

In der Lungenfunktionsprüfung wurden für Patient S 1 und S 4 Normalwerte, für Patient S 2 eine leichte Restriktion und für Patient S 3 eine Obstruktion verbunden mit einer Globalinsuffizienz festgestellt. Die beiden Patientinnen bekamen keine Medikamente, Patient S 1 lediglich ein Sekretolytikum und Patient S 3 Methylxanthin, β -Sympathomimetika und Glucocorticoide.

4.9. Patienten mit Pneumonien

Wir untersuchten 2 Patienten (Pn 1 und Pn 2), beide Nichtraucher, mit Pneumonie: Patient Pn 1 litt seit 3 Monaten an einer interstitiellen Pneumonie, Patient Pn 2 seit 2 Monaten an einer Bronchopneumonie links. Bei beiden Patienten stellten sich in der Lungenfunktionsprüfung eine Restriktion und eine Partialinsuffizienz heraus. Beide Patienten wurden mit Gentamycin, Patient Pn 1 zusätzlich mit Glucocorticoiden, Sekretolytika, einem Methylxanthinderivat und β -Sympathomimetika behandelt.

4.10. Patienten nach Lungenteilresektion

Bei drei unserer Patienten (1 Mann L 1, 2 Frauen L 2 und L 3) war eine Lungenteilresektion vorgenommen worden: Die Operation fand bei Patient L 1 8 Monate, bei Patient L 2 4 Monate und bei Patient L 3 12 Jahre vor der Aerosolinhalation statt. Alle 3 Patienten waren Nichtraucher. Patient L 2 und L 3 wiesen in der Lungenfunktionsprüfung eine Partialinsuffizienz auf; bei Patient L 1 war keine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt worden.

Lediglich Patient L 3 nahm Medikamente ein: ein Sekretolytikum, ein Methylxanthinderivat und ein β -Sympathomimetikum.

4.11. Patienten mit Pneumokoniosen

Die Diagnose Pneumokoniose ergab sich bei den 5 szintigraphierten Patienten (3 Männer, 2 Frauen) aus der Bronchoskopie mit Probeexzision bzw. aus der offenen Biopsie. Alle 5 Patienten waren Nichtraucher. Bei den meisten Patienten konnte der Erkrankungszeitpunkt nicht festgestellt werden (siehe Tab- Nr. 14).

Tabelle Nr. 14: Dauer der Beschwerden

Patient Nr.	Dauer der Beschwerden			
	unbe- kannt	unter 1 Jahr	1 - 3 Jahre	über 3 Jahre
P 1			x	
P 2			x	
P 3	x			
P 4	x			
P 5	x			

In der Lungenfunktionsprüfung zeigte sich nur bei Patient P 3 eine Obstruktion; die anderen 4 Patienten hatten eine Restriktion, Patient P 2 außerdem eine Partialinsuffizienz.

Von 3 Patienten, die mit Sekretolytika therapiert wurden, bekamen 2 zusätzlich β -Sympathomimetika, Patient P 3 außerdem ein Methylxanthinderivat. 2 Patienten wurden mit Glucocorticoiden behandelt (siehe Tab. Nr. 15).

Tabelle Nr. 15:

Medikamentenkonsum

Patient Nr.	unbekannt	Sekretolytika	Methylxanthine	β -Sympathomimetika	Glucocorticoide	$\emptyset$
P 1		x			x	
P 2		x		x		
P 3		x	x	x		
P 4						x
P 5					x	

4.12. Patienten mit Verschuß eines Bronchus

Es wurden 5 Frauen und 6 Männer untersucht, bei denen ein oder mehrere Bronchien eingeengt bzw. verschlossen waren. Durch Bronchoskopie mit Probeexzision mußte bei 8 Patienten ein maligner Tumor diagnostiziert werden, bei einem Patienten (T 9) ein Adenom. Eine Patientin (T 10) hatte 8 Monate zuvor eine Fischgräte aspiriert, die sich im linken Hauptbronchus festkeilte. Dadurch granuliert der Bronchus langsam zu. Bei Patient T 11 fand sich in der rechten Lunge der Bronchus intermedius und die Segmentbronchien 6 und 10 destruiert.

Vom Erstauftreten der Beschwerden bis zur Aerosol-zintigraphie lagen teilweise nur 2 bis 3 Monate; bei nur 2 Patienten war es über ein Jahr (siehe Tab Nr. 16).

Tabelle Nr. 16: Dauer der Beschwerden

Patient Nr.	Dauer der Beschwerden		
	unbekannt	unter 1 Jahr	1-2 Jahre
T 1		x	
T 2		x	
T 3	x		
T 4			x
T 5			x
T 6	x		
T 7		x	
T 8	x		
T 9	x		
T 10		x	
T 11	x		

Bei dieser Patientengruppe lag der Zigarettenkonsum am höchsten: Die Hälfte rauchte mehr als 20 Zigaretten täglich (siehe Tab. Nr. 17).

Tabelle Nr. 17: Zigarettenkonsum

Patient Nr.	unbe- kannt	0 - 10 Zig./die	11 - 20 Zig./die	mehr als 20 Zig./die
T 1				x
T 2		x		
T 3				x
T 4	x			
T 5				x
T 6				x
T 7				x
T 8	x			
T 9	x			
T 10		x		
T 11		x		

Trotz Verminderung der Gasaustauschfläche (Restriktion bei der Hälfte der Patienten) ergab sich in der Lungenfunktionsprüfung nur für einen Patienten (T 2) eine Partialinsuffizienz: Bei 3 Patienten stellten sich Normalwerte heraus (siehe Tab. Nr. 18).

Tabelle Nr. 18: Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung

Patient Nr.	unbekannt	Normalwerte	Obstruktion	Restriktion	Partialinsuffizienz
T 1			x		
T 2				x	x
T 3		x			
T 4				x	
T 5				x	
T 6		x			
T 7				x	
T 8			x		
T 9	x				
T 10				x	
T 11		x			

Sechs Patienten wurden keine Medikamente verabreicht. Vier Patienten erhielten Sekretolytika, zwei Methylxanthinderivate und ein Patient Glucocorticoide (siehe Tab. Nr. 19).

Tabelle Nr. 19: Medikamentenkonsum

Patient Nr.	Sekretolytika	Methylxanthin	β -Sympathomimetika	Glucocorticoide	$\emptyset$
T 1					x
T 2	x			x	
T 3	x				
T 4	x	x			
T 5					x
T 6					x
T 7					x
T 8		x			
T 9					x
T 10	x				
T 11					x

5. Ergebnisse

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde nach 2 Gesichtspunkten vorgegangen. Zum einen wurde die mukoziliäre Clearance, zum anderen das Depositionsmuster untersucht. Pharmakologische Studien, in denen die mukoziliäre Clearance gemessen wurde, stellen einen weiteren Punkt dar.

5.1. Mukoziliäre Clearance (M.C.)

Die Zusammenstellung der Ergebnisse zur M.C. entspricht der in Abschnitt 4 vorgenommenen Einteilung in Krankheitsgruppen. Auf die Ablichtung der einzelnen Diagramme wurde verzichtet. Statt dessen werden die entsprechend Abschnitt 3 errechneten Einzelergebnisse tabellarisch dargestellt.

5.1.1. M.C. beim Normalkollektiv

Die Clearance der zentralen Bronchien war beim Normalkollektiv hoch bis sehr hoch (20 - 30 %). So wurde bei Patient N 10 (siehe Tab.Nr. 20) ein Drittel des in den zentralen Bronchien abgelagerten Aerosols während der Untersuchungszeit von 30 Minuten eliminiert. Es ergab sich ein Mittelwert von 21 % mit der relativ kleinen Standardabweichung von ± 6 .

Die Clearance-Werte für die Lungenperipherie streuten wesentlich stärker: Die Clearance konnte bei nahezu 0 % (Patient N 11), aber auch bei über 30 % (Patient N 1) liegen. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung wurde mit 15 % ± 9 errechnet. Die Untersuchungen der Patienten N 10 und N 12 konnten aus technischen Gründen nicht

vollständig ausgewertet werden. Tabelle Nr. 20 zeigt die Einzelergebnisse.

Tabelle Nr. 20: Ergebnisse der M.C. beim Normalkollektiv
Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
N 1	20	32
N 2	21	9
N 3	29	14
N 4	16	29
N 5	26	16
N 6	18	16
N 7	21	13
N 8	13	16
N 9	19	5
N 10	32	-
N 11	13	2
N 12	-	14
Mittelwert $\pm$ s	21 $\pm$ 6	15 $\pm$ 9
Streubreite	13 - 32	2 - 32

5.1.2. M.C. bei Bronchitis

Ein Viertel der Patienten mit Bronchitis wies in den zentralen Bronchien keine Clearance auf (B 7, B 10, B 16). Bei 3 (B 7, B 13, B 16) dieser Patienten konnte auch in der Peripherie keine oder fast keine Clearance festgestellt werden (siehe Tab.Nr. 21). Dagegen hatte Patient B 10 in der Peripherie eine sehr gute Clearance mit 22 %.

Umgekehrt verhielt es sich bei Patient B 11: Bei ihm wurden zwar in den zentralen Bronchien 20 % des Aerosols, in der Peripherie aber nichts entfernt.

Lediglich bei einem Patienten (B 6) stellte sich sowohl zentral als auch peripher eine sehr hohe Clearance heraus. Diese beiden Ergebnisse bilden auch den oberen Grenzwert der jeweiligen Streubreite (0 - 24 % bzw. 0 - 23 %), verschieben aber auch den Mittelwert nach oben. Für die zentralen Bronchien ergibt sich somit eine mittlere Clearance von $11 \% \pm 8$, für die Lungenperipherie von $8 \% \pm 7$.

Aus technischen Gründen konnte bei 2 Patienten (B 4 und B 17) die Clearance in den zentralen Bronchien bzw. der Peripherie nicht ermittelt werden. Die Einzelergebnisse der Bronchitiker sind in Tabelle Nr. 21 dargestellt.

Tabelle Nr. 21: Ergebnisse der M.C. bei Patienten mit Bronchitis

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
B 1	11	7
B 2	4	14
B 3	10	7
B 4	12	-
B 5	17	10
B 6	24	23
B 7	0	0
B 8	12	5
B 9	16	5
B 10	0	22
B 11	20	0
B 12	16	3
B 13	0	0
B 14	8	11
B 15	19	13
B 16	0	2
B 17	-	0
Mittelwert ± 6	11 ± 8	8 ± 7
Streubreite	0 - 24	0 - 23

5.1.3. M.C. bei Asthma bronchiale

Neun der 30 untersuchten Asthmatiker zeigten keine Clearance in den zentralen Bronchien. Bei 8 Patienten lag die Clearance in der Lungenperipherie bei 0 %. Unter diesen Patienten wiesen 5 weder eine zentrale noch eine periphere Clearance auf. Bei den Patienten A 26 und A 28 wurden bei peripheren Clearance-Werten von 0 % in den zentralen Bronchien Werte von 22 % bzw. 37 % festgestellt.

Die höchste Clearance in den zentralen Bronchien trat bei Patient A 17 (51 %) auf; den höchsten Wert in der Peripherie zeigte Patient A 27 mit 25 %.

Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung für die zentralen Bronchien errechnete sich mit 14 % $\pm$ 15, für die Peripherie mit 9 % $\pm$ 8. Die sehr große Streubreite von 0 - 51 % in den zentralen Bronchien ist die Ursache dafür, daß die Standardabweichung höher als der Mittelwert liegt.

Aus technischen Gründen mußte bei einigen Patienten die Auswertung entfallen. Zu den Einzelergebnissen vergleiche Tabelle Nr. 22.

Tabelle Nr. 22: Ergebnisse der M.C. bei Patienten
mit Asthma bronchiale
Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
A 1	0	0
A 2	12	14
A 3	9	3
A 4	0	0
A 5	49	-
A 6	12	22
A 7	10	8
A 8	8	9
A 9	0	0
A 10	10	15
A 11	0	6
A 12	0	-
A 13	9	12
A 14	18	-
A 15	24	16
A 16	11	13
A 17	51	-
A 18	11	0
A 19	0	0
A 20	0	0
A 21	0	0
A 22	-	-
A 23	0	-
A 24	24	9
A 25	25	16
A 26	22	0
A 27	7	25
A 28	37	0
A 29	3	-
A 30	44	22
Mittelwert $\pm$ s	14 $\pm$ 15	9 $\pm$ 8
Streubreite	0 - 51	0 - 25

5.1.4. M.C. bei Lungenemphysem

Auffallend war bei diesen Patienten die wiederum sehr große Streubreite der Clearance-Werte vor allem in den zentralen Bronchien mit 0 - 47 %. Es wurde deshalb und auch auf grund der kleinen Fallzahl ($n = 5$) darauf verzichtet, zusätzlich zum Mittelwert von 15 % auch die Standardabweichung anzugeben. Das gleiche trifft auch für die Auswertung der Lungenperipherie zu. Hier wurde die Streubreite mit 0 - 15 %, der Mittelwert mit 6 % errechnet.

Den größten Unterschied zwischen der zentralen (47 %) und der peripheren Clearance (0 %) wies Patient E 1 auf. Patient E 5 eliminierte das Aerosol weder zentral noch peripher.

Die Einzelergebnisse sind in Tabelle Nr. 23 dargestellt.

Tabelle Nr. 23: Ergebnisse der M.C. bei Patienten
mit Lungenemphysem
Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
E 1	47	0
E 2	7	3
E 3	-	-
E 4	11	15
E 5	0	0
E 6	8	11
Mittelwert	15	6
Streubreite	0 - 47	0 - 15

5.1.5. M.C. bei Lungentuberkulose

Bei 2 Patienten (TB 1 und TB 4) stellte sich eine gute Clearance in den zentralen Bronchien (18 % bzw. 19 %), jedoch eine mäßige Clearance in der Lungenperipherie (8 % bzw. 5 %) heraus. Patient TB 2 hatte in der Peripherie ebenfalls nur eine niedrige Clearance mit 7 % und eine zentrale Clearance von 0 %. Für Patient TB 3 ließ sich überhaupt keine Clearance ermitteln.

Für die zentralen Bronchien ergab sich ein Mittelwert von 9 %, für die Lungenperipherie von 5 %. Auch hier wurde aufgrund der kleinen Fallzahl und der relativ großen Streubreite keine Standardabweichung angegeben. Tabelle Nr. 24 zeigt die Einzelergebnisse.

Tabelle Nr. 24: Ergebnisse der M.C. bei Patienten
mit Lungentuberkulose
Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
TB 1	18	8
TB 2	0	7
TB 3	0	0
TB 4	19	5
Mittelwert	9	5
Streubreite	0 - 19	0 - 8

5.1.6. M.C. bei Sarkoidose (Morbus Boeck) der Lunge

Die beiden Patienten mit Sarkoidose zeigten jeweils nur sehr kleine Clearance-Werte. Patient MB 1 konnte zentral 0 % des Aerosols eliminieren (siehe Tabelle Nr. 25).

Mittelwert und Standardabweichung wurden aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nicht berechnet.

Tabelle Nr. 25: Ergebnisse der M.C. bei Patienten mit Sarkoidose

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	peripher
MB 1	0	7
MB 2	6	5
Mittelwert	-	-
Streubreite	-	-

5.1.7. M.C. bei tracheobronchialer Amyloidose

Die mukoziliäre Clearance der einen Patientin mit Amyloidose der Bronchien ergab Werte von 6 % für die zentralen Bronchien und 0 % für die Lungenperipherie.

5.1.8. M.C. bei Pleuraverschwartung

Drei der vier untersuchten Patienten wiesen keine oder nur eine sehr schlechte Clearance in den zentralen Bronchien bzw. in der Lungenperipherie auf. Bei Patient S 3 dagegen konnte eine zentrale Clearance von 18 % und eine periphere Clearance von 8 % festgestellt werden, was auch den Mittelwert auf 7 % (zentral) bzw. 3 % (peripher) anhob.

In Tabelle Nr. 26 sind die Einzelergebnisse angegeben.

Tabelle Nr. 26: Ergebnisse der M.C. bei Patienten
mit Pleuraverschwartung

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
S 1	0	0
S 2	18	8
S 3	3	3
S 4	8	0
Mittelwert	7	3
Streubreite	0 - 18	0 - 8

5.1.9. M.C. bei Pneumonie

Der Patient mit der interstitiellen Pneumonie (Pn 1) hatte in den zentralen Bronchien fast keine und in der Lungenperipherie keine Clearance. Bei Patient Pn 2 (Bronchopneumonie) wurden in der Peripherie 20 % des dort abgelagerten Aerosols während der Untersuchungszeit von 30 Minuten entfernt (siehe Tab. Nr. 27). Die Clearance in den zentralen Bronchien konnte nicht ausgewertet werden.

Tabelle Nr. 27: Ergebnisse der M.C. bei Patienten
mit Pneumonie

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
Pn 1	3	0
Pn 2	-	20
Mittelwert	-	-
Streubreite	-	-

5.1.10. M.C. bei Pneumokoniose

Bei den 5 Patienten mit Pneumokoniose stellten sich fast ausschließlich hohe bis extrem hohe Clearance-Werte heraus. Eine Clearance von weniger als 10 % hatten nur Patient P 2 in den zentralen Bronchien und Patient P 5 in der Peripherie. Dadurch ergab sich eine sehr große Streubreite von 9 - 61 % (zentral) bzw. 8 - 34 % (peripher). Der Mittelwert von 29 % für die zentralen Bronchien bzw. von 19 % für die Peripherie ist deshalb nicht allzu aussagekräftig.

Zu den Einzelergebnissen vergleiche Tabelle Nr. 28.

Tabelle Nr. 28: Ergebnisse der M.C. bei Patienten mit Pneumokoniose

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
P 1	15	20
P 2	9	20
P 3	18	14
P 4	61	34
P 5	40	8
Mittelwert	29	19
Streubreite	9 - 61	8 - 34

5.1.11. M.C. bei Verschluß oder Einengung eines Bronchus

Die für die M.C.-Studie auswertbaren 7 Patienten mit Verlegung einer oder mehrerer Bronchien wiesen eine sehr unterschiedliche Clearance auf. So zeigte sich für die

Clearance in den zentralen Bronchien eine Streubreite von 7 - 41 % und für die Clearance in der Lungenperipherie eine Streubreite von 0 - 32 %.

Drei Patienten hatten in der Peripherie keine Clearance, in den zentralen Bronchien aber eine niedrige (Patient T 10) bis sehr hohe Clearance (Patient T 2 und T 4). Der Mittelwert errechnete sich mit 23 % für die zentrale und mit 11 % für die periphere Clearance. Aufgrund der großen Streubreite und der kleinen Fallzahl (n = 7) wurde wiederum auf die Standardabweichung verzichtet.

Tabelle Nr. 29 stellt die Einzelergebnisse dar.

Tabelle Nr. 29: Ergebnisse der M.C. bei Patienten mit Bronchuseinengung oder -verschluß
Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	zentrale Bronchien	Peripherie
T 1	7	15
T 2	41	0
T 3	14	18
T 4	32	0
T 5	20	32
T 6	-	-
T 7	37	11
T 8	-	-
T 9	-	-
T 10	11	0
T 11	-	-
Mittelwert	23	11
Streubreite	7 - 41	0 - 32

5.2. Pharmakologische Studien

Wir untersuchten 3 verschiedene Patientenkollektive, die im Rahmen ihrer Erkrankung "Sekretolytika" (ein Terpen-derivat, Ambroxol und Kaliumjodid) erhielten, dahingehend, inwieweit sich die mukoziliäre Clearance (M.C.) erhöhen könnte. Bei einem Patienten wurde der Einfluß auf die M.C. gemessen.

5.2.1. Ozothin^R ¹⁾

Bei Behandlung mit dem Terpenderivat Ozothin^R bleibt das Oberflächenepithel der Bronchien elektronenoptisch gleich, auch die zilientragenden Zellen verändern sich nicht. Die sero-mukösen Bronchialdrüsen jedoch scheiden vermehrt dünnflüssiges Sekret aus (13).

Fünf anbehandelte Asthmatiker (A 23, A 26, A 28, A 29, A 30; siehe 4.3.) wurden vor Versuchsbeginn szintigraphiert. Anschließend wurden sie 3 Tage lang mit Ozothin^R therapiert. Nach der darauffolgenden 2. Aerosolszintigraphie ließ sich der Therapieerfolg kontrollieren.

Zwei Patienten (A 23, A 29) wiesen nach Therapie in den zentralen Bronchien eine höhere Clearance, drei Patienten (A 26, A 28, A 30) dagegen eine niedrigere Clearance auf. Bei einem (A 26) dieser 3 Patienten ergab sich dafür ein Anstieg der Clearance in der Peripherie (siehe Tab. Nr. 30).

¹⁾ Fa. Wülfig, Neuss

Tabelle Nr. 30:

Ergebnisse der M.C. nach Therapie
mit Ozothin^R

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	vor Therapie		nach Therapie	
	zentral	peripher	zentral	peripher
A 23	0	-	8	-
A 26	22	0	6	24
A 28	37	0	24	0
A 29	3	-	18	-
A 30	44	22	13	15

5.2.2. Ambroxol

Unter der Therapie mit dem Benzylamin Ambroxol soll die Schlagfrequenz der Zilien deutlich zunehmen (62). Außerdem zeigte sich, daß Ambroxol die Phospholipidsynthese der Alveolarzellen steigern kann (121). Diese Phospholipide wirken als Teil des "Surfactant" oberflächenaktiv (vergl. 1.4.).

Wir untersuchten 4 Patienten, davon einen Bronchitiker (B 14, siehe 4.2.), zwei Asthmatiker (A 24, A 27, siehe 4.3.) und einen Patienten mit Sarkoidose (M.B. 2, siehe 4.6.), jeweils vor und nach dreitägiger Applikation von Ambroxol. Bei den Patienten B 14 und A 27 nahm sowohl die Clearance in den zentralen Bronchien als auch in der Lungenperipherie ab. Bei Patient A 24 war zentral ebenfalls eine Abnahme, in der Peripherie

jedoch eine Zunahme der Clearance zu verzeichnen. Lediglich bei Patient M.B. 2 stieg die Clearance zentral und peripher stark an. Die Einzelergebnisse stellt Tabelle Nr. 31 dar.

Tabelle Nr. 31: Ergebnisse der M.C. nach Therapie mit Ambroxol

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	vor Therapie		nach Therapie	
	zentral	peripher	zentral	peripher
B 14	8	11	6	8
A 24	24	9	13	25
A 27	7	25	0	6
MB 2	6	5	23	15

5.2.3. Kaliumjodid

Kaliumjodid irritiert die Magenschleimhaut. Dadurch ergibt sich reflektorisch über den Vagus eine vermehrte Schleimbildung (143). Zusätzlich wird das Flimmerepithel stimuliert. Dieser Wirkungsmechanismus ist bisher ungeklärt (63).

Wir szintigrafierten einen Asthmatiker (A 25, siehe 4.3.) und einen Patienten mit Pneumokoniose (P 1, siehe 4.11.) jeweils vor und nach einwöchiger Gabe von Kaliumjodid. Die Clearance in den zentralen Bronchien verdoppelte sich bei Patient A 25 von 25 % auf 49 %, die Clearance in der Peripherie blieb etwa gleich hoch. Bei Patient P 1 stieg die Clearance zentral fast auf das

Vierfache an, ging aber in der Peripherie auf ein Drittel zurück (siehe Tab. Nr. 32).

Tabelle Nr. 32

Ergebnisse der M.C. nach Therapie
mit Kaliumjodid

Clearance in % / 30 min.

Patient Nr.	vor Therapie		nach Therapie	
	zentral	peripher	zentral	peripher
A 25	25	16	49	15
P 1	15	20	56	7

5.2.4. Glucocorticoide

Ein Patient (P 2, siehe 4.11.) mit Pneumokoniose erhielt nach der ersten Aerosolszintigraphie 9 Tage lang 100 mg Prednisolon. Bei der am neunten Tag durchgeführten zweiten Aerosolszintigraphie ließ sich in den zentralen Bronchien eine Verbesserung der Clearance von 9 auf 12 % und in der Lungenperipherie eine Verschlechterung von 20 auf 5 % gegenüber der ersten Szintigraphie feststellen.

5.3. Depositionsmuster

Im folgenden Kapitel werden einige typische Beispiele aufgezeigt für die Ablagerungsmuster des inhalierten Aerosols entsprechend bestimmter vorbestehender Erkrankungen. Die Darstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

5.3.1. Depositionsmuster beim Normalkollektiv

Hierbei sei verwiesen auf die Abbildung Nr. 11 (siehe 3.). Das Lungenparenchym imponiert durch eine homogene Verteilung des inhalierten Aerosols. Die dennoch unterschiedlich hohen Impulsraten erklären sich durch den größeren Sagittaldurchmesser des zentralen Lungenbereichs. Da ein Teil des Aerosols verschluckt wird, stellt sich auch der Magen dar.

5.3.2. Depositionsmuster bei Asthma bronchiale bzw. Bronchitis

Bei Asthma bronchiale bzw. Bronchitis mit Obstruktion verteilt sich das Aerosol sehr inhomogen (vergl. Abb. Nr. 15). Vor der Verengung des jeweiligen Bronchus lagert sich das Aerosol vermehrt ab ("hot spot"), distal dieser Obstruktion ergibt sich eine Minderbelüftung des zugehörigen Lungengewebes ("cold spot"). Dadurch zeigt sich insgesamt eine verstärkte zentrale Deposition.

Abbildung Nr. 15: Aerosolszintigramm (p.a.) bei
Patient B 1

5.3.3. Depositionsmuster bei Lungenemphysem

Im Bereich eines bullösen Lungenemphysems weist das Aerosolszintigramm Speicherdefekte auf. Bei Patient E 3 war in beiden Oberlappen -links ausgedehnter als rechts- ein bullöses Lungenemphysem nachgewiesen worden. Dies konnte im Aerosolszintigramm bestätigt werden (vergl. Abb. Nr. 16). Eine ähnliche Korrelation bei nicht-bullösem Emphysem trat nicht auf.

Abbildung Nr. 16: Aerosolszintigramm (p.a.) bei
Patient E 3

5.3.4. Depositionsmuster bei Pleuraverschwartung
bzw. Lungenteilresektion

Durch die Minderbelüftung der Lunge bei Pleuraverschwartungen reichert sich in diesem Lungenabschnitt kein oder nur wenig Aerosol an. Ähnlich aussehende Ausparungen im Aerosolszintigramm konnten bei Lungenteilresektionen festgestellt werden.

Patient S 3 wies beidseits Pleuraverschwartungen auf. Im Szintigramm fällt zusätzlich die Verschiebung des Mediastinums nach rechts auf (vergl. Abb.Nr. 17).

Abbildung Nr. 17: Aerosolszintigramm bei Patient S 3 (p.a.)

5.3.5. Depositionsmuster bei Pneumonie

Nur 2 Patienten mit Pneumonie wurden untersucht. Bei Patient Pn 1 mit interstitieller Pneumonie stellte sich im Aerosolszintigramm kein Unterschied zu einem Normalbefund heraus. Bei Patient Pn 2 dagegen (Bronchopneumonie links) konnte die linke Lunge nicht dargestellt werden (vergl. Abb. Nr. 18).

Abbildung Nr. 18: Aerosolszintigramm bei Patient Pn 2 (p.a.)

5.3.6. Depositionsmuster bei Verschluß oder
 Einengung eines Bronchus

Im Prinzip ähnlich wie bei einer Obstruktion (siehe 5.3.2.) lagert sich im allgemeinen vor einer Bronchus-einengung durch einen Tumor vermehrt Aerosol ab; distal dieser Engstelle wird die Lunge minder belüftet.

So wurde bei Patientin T 10, deren linker Hauptbronchus durch Granulationsgewebe aufgrund einer aspirierten Fischgräte eingeengt war (siehe 4.12.), im Aerosolszintigramm eine Minderbelüftung der linken Lunge ermittelt; im linken Hauptbronchus findet sich eine verstärkte Deposition ("hot spot") (vergl. Abb. Nr. 19).

Bei der zweiten Aerosolszintigraphie 10 Tage nach Entfernung der Gräte ergab sich ein Normalbefund.

Abbildung Nr. 19: Aerosolszintigramm bei Patient T 10 (p.a.)

Bei Patient T 6 war im linken Unterlappen ein Neoplasma diagnostiziert worden. Als Korrelat dazu weist das Aerosolszintigramm einen Speicherdefekt im linken Unterlappen auf (siehe Abb. Nr. 20).

Abbildung Nr. 20: Aerosolszintigramm bei Patient T 6 (p.a.)

Die klinische Diagnose bei Patient T 11 lautete auf Destruktion des rechten Mittelgeschoßes. Entsprechend dazu zeigt sich im Aerosolszintigramm eine fehlende Anreicherung im genannten Lungenabschnitt (vergl. Abb.Nr. 21).

Abbildung Nr. 21: Aerosolszintigramm bei Patient T 11 (p.a.)

6. Diskussion

Bei der Entwicklung der Methode der Aerosolszintigraphie ergaben sich anfangs Probleme bei der Herstellung und der Wertung der Deposition der Aerosolteilchen. Es war deshalb unabdingbar, sich sehr eingehend mit den verschiedenen Parametern eines Aerosols und seiner Deposition zu beschäftigen (vergl. Kap. 2.).

Während es möglich ist, die Herstellung eines Aerosols zu standardisieren, scheint uns dies bei der Deposition äußerst schwierig, wenn nicht sogar unmöglich zu sein: Zu groß sind die interindividuellen Unterschiede der Patienten. So sind die Strömungsverhältnisse in Rachen und Bronchialbaum bei den einzelnen Patienten aufgrund ihrer unterschiedlichen Anatomie - z.B. betrug bei Brückner der Bifurkationswinkel 60° bis 100° (19) - und ihrer unterschiedlichen Atmungstechnik nur schwer miteinander zu vergleichen. Dadurch bedingt kann es vorkommen, daß ein Patient zwar mehrmals schnell inhaliert, die Aerosolteilchen aber peripher ablagert. Ebenso ist es möglich, daß ein Patient langsam inhaliert, im Szintigramm jedoch sich in erster Linie die zentralen Bronchien darstellen.

Ein Teil der Autoren versucht deshalb, die Atmungstechnik zu standardisieren: Short et al. legen das Atemzugvolumen fest (140), Taplin und Mitarbeiter geben die Aerosolmenge, die inhaliert werden soll, vor (147). Foord et al. bestimmen dagegen die Anzahl der Atemhübe pro Minute (45). Pavia et al. standardisieren sowohl das Atemzugvolumen als auch den inspiratorischen "Flow" (111).

Lippmann und Albert kontrollieren ebenfalls die Teilchengröße des Aerosols und den inspiratorischen "Flow" (79). Sie weisen aber nach, daß eben aufgrund der unterschiedlichen Anatomie des Bronchialbaums z.B. die Menge des in der Peripherie abgelagerten Aerosols interindividuell um den Faktor 5 differieren kann. Deshalb lassen Oldenburg et al. die Patienten so lange inhalieren, bis das Szintigramm aussagekräftig ist (104).

Bei der Auswertung der Impulsraten für die mukoziliäre Clearance des jeweiligen Patienten und die Übertragung in ein Diagramm fiel auf, daß die ermittelten Werte nur manchmal genau auf einer Geraden oder auf einer Kurve lagen. Meist streuten die Werte mehr oder weniger stark. Dies wird einerseits auf Zählratenschwankungen des Detektors zurückgeführt. Zum anderen war es manchen Patienten nicht möglich, eine halbe Stunde lang vollkommen ruhig vor der Gamma-Kamera zu sitzen.

Für die Punkte des Diagramms wurde deshalb eine Regressionsgerade bzw. eine Regressionskurve berechnet (vergl. Kap. 3.). Der Korrelationskoeffizient dieser Geraden bzw. Kurve lag zwischen $-0,60$ und $-0,96$.

Als weiterer Diskussionspunkt ergibt sich der Vergleich der in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse zur Aerosolszintigraphie mit denen anderer Autoren. Diese Betrachtung bezieht sich auf die mukoziliäre Clearance sowie auf die Depositionsmuster der unterschiedlichen Krankheitsbilder, bei denen die Aerosolszintigraphie durchgeführt wurde. Der Vergleich entbehrt insofern der Voll-

ständigkeit, als einerseits die verschiedenen Untersucher die Aerosolszintigraphie auf wenige Krankheitsbilder - insbesondere Bronchitis und Asthma - begrenzten, und es andererseits auch in dieser Studie nicht möglich war, bei allen genannten Krankheiten (vergl. 4., Patientenkollektiv) die mukoziliäre Clearance und ein spezifisches Depositionsmuster zu bestimmen. Des weiteren wird die Aerosolszintigraphie weltweit nur von einigen wenigen Instituten angewendet.

In dieser Arbeit wurde neben der Untersuchung der mukoziliären Clearance und der Depositionsmuster auch eine Testung bestimmter Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirkung auf die mukoziliäre Clearance vorgenommen. Hierbei muß jedoch betont werden, daß es sich nicht um eine echte Testung von Pharmaka handelt. Es sollte lediglich geprüft werden, ob sich die Aerosolszintigraphie zur Untersuchung von Pharmaka mit oben genannter Wirkung als geeignet erweist.

Für den Vergleich unserer Patientenkollektive mit den Patientenkollektiven anderer Autoren wurden die Ergebnisse der jeweiligen Autoren - soweit nötig - auf eine Untersuchungszeit von 30 Minuten rückgerechnet. Es ergaben sich einige Unterschiede: Bei Foord und Mitarbeitern lag die Clearance der ganzen Lunge von 7 Normalpersonen bei weniger als 5 % in 30 Minuten (45). Zum gleichen Ergebnis gelangten Lippmann und Albert für ein Normalkollektiv von 33 Probanden (79). Mehrere Autoren ermittelten dagegen eine doppelt so hohe Clearance: Short et al. kamen bei 8 Normalpersonen auf eine Clearance

der ganzen Lunge von 10 % ± 4 (140). Der gleiche Mittelwert zeigte sich bei Konietzko und Mitarbeitern für 11 Gesunde (73). Pavia und Thomson stellten ein großes Normalkollektiv von 50 Probanden zusammen. Auch sie geben eine durchschnittliche Clearance der ganzen Lunge von 10 % in 30 Minuten an (110). Fast den gleichen Mittelwert errechneten Thomson und Short bei 5 Gesunden mit einer Clearance der ganzen Lunge von 9 % (148). Bei Sanchis et al. eliminierten die 9 Probanden während der Untersuchungszeit von 30 Minuten in den zentralen Bronchien nur 7 %, in der Lungenperipherie 0 % (132).

Bei den bisher aufgeführten Autoren lag die Clearance in 30 Minuten für Normalkollektive zwischen etwa 5 % und 10 %. Im Gegensatz dazu ermittelten wir bei 12 Lungen-Gesunden eine Clearance für die zentralen Bronchien von 21 % ± 6 und für die Lungenperipherie von 15 % ± 9 (siehe 5.1.1.).

Die gleichen oder fast gleichen Werte stellten verschiedene Autoren fest: Newhouse errechnete für 15 Gesunde eine Clearance der ganzen Lunge von 18 % ± 11 (102). Rossmann et al. gelangten, ebenfalls mit 15 Personen, zum gleichen Ergebnis (128). Bei Camner und Mitarbeitern wies die Clearance der ganzen Lunge für ein Normalkollektiv von 15 Probanden einen Wert von 19 % mit einer relativ großen Standardabweichung von ± 21 auf (21). Für das Normalkollektiv von 30 Personen, das Mossberg et al. zusammenstellten, gaben sie eine Clearance der ganzen Lunge von 18 % ± 20 an (98). Eine etwas geringere Clearance (in den zentralen Bronchien) zeigte sich bei Puchelle und Mitarbeitern für 10 Gesunde mit einem Wert von 15 % ± 7 (116). Die höchste Clearance ermittelten Köhler und Matthys mit etwa 40 % in 30 Minuten für die ganze Lunge (72).

Die mukoziliäre Clearance unserer Patienten mit Bronchitis war sowohl zentral ($11 \% \pm 8$) als auch peripher ($8 \% \pm 7$) nur halb so hoch wie die Clearance unseres Normalkollektivs. Zwischen den klinischen Parametern Dauer der Beschwerden und Zigarettenkonsum und der Höhe der Clearance der einzelnen Patienten konnte kein Zusammenhang hergestellt werden (vergl. 4.2. und 5.1.2.). Bronchitiker, deren Lungenfunktionsprüfung Normalwerte ergeben hatte, wiesen durchschnittlich eine höhere Clearance auf (zentral $16 \% \pm 7$, peripher $12 \% \pm 8$). Andererseits hatten Patienten mit Obstruktion sowohl hohe als auch niedrige Clearance-Werte. Insgesamt konnte somit keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der mukoziliären Clearance und der Lungenfunktionsprüfung festgestellt werden. Dasselbe zeigte sich auch bei Matthys: Die Clearance der 10 untersuchten Bronchitiker - Mittelwert gleich 13% - korrelierte im allgemeinen nicht mit deren Lungenfunktion (86).

Die meisten Autoren beobachteten bei Bronchitikern eine geringere Clearance als bei ihrem Normalkollektiv. So wiesen bei Thomson und Short 5 Bronchitiker eine Clearance der ganzen Lungen von durchschnittlich 7% auf (Normalkollektiv: 9%) (148). Puchelle und Mitarbeiter ermittelten für 27 Patienten mit chronischer Bronchitis eine Clearance in 30 Minuten von $7 \% \pm 8$ (Normalkollektiv: $15 \% \pm 7$) (116). Auf etwa den gleichen Wert kamen Oldenburg et al. bei 8 Bronchitikern mit einer Clearance von $6 \% \pm 2$ für die ganze Lunge (104). Dagegen stellten Aurnhammer und Mitarbeiter bei 7 Bronchitikern eine Clearance der Lungenperipherie von durchschnittlich 14% fest (10). Bei den

beiden zuletzt genannten Arbeiten fehlt jedoch zum Vergleich das Normalkollektiv.

Zu den gleichen Ergebnissen wie wir waren Camner und Mitarbeiter 1973 gekommen: bei etwa gleicher Clearance der jeweiligen Normalkollektive (siehe oben), errechneten sie für 15 Bronchitiker eine Clearance der ganzen Lunge von $12 \% \pm 8$. Auch die Streubreite (0 - 21 %) war mit unserer Streubreite (0 - 24 % bzw. 0 - 23 %) gut vergleichbar (21).

Eine etwas geringere Clearance bei 10 Patienten mit chronischer Bronchitis zeigte sich bei Mossberg und Mitarbeitern mit $9 \% \pm 18$ (Normalkollektiv: $18 \% \pm 20$) (97). Fast den gleichen Mittelwert beobachteten Konietzko et al. mit 10 % für 8 Bronchitiker (143). Dieser Mittelwert war jedoch identisch mit dem Mittelwert des Normalkollektivs, so daß zwischen gesunden und kranken Probanden kein Unterschied festgestellt werden kann. Sanchis und Mitarbeiter gaben sogar für Bronchitiker eine geringfügig höhere Clearance (zentral 9 %, peripher 3 %) als für ihr Normalkollektiv (zentral 7 %, peripher 0 %) an (132).

Die von uns untersuchten 30 Asthmatiker eliminierten in der Lungenperipherie während der Untersuchungszeit von 30 Minuten etwa genausoviel ($9 \% \pm 8$) Aerosol wie unsere Bronchitiker ($8 \% \pm 7$), in den zentralen Bronchien jedoch mehr ($14 \% \pm 15$) als die Bronchitiker ($11 \% \pm 8$). Werden Dauer der Beschwerden, Zigarettenkonsum und Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung der Patienten mit Asthma bronchiale mit ihren jeweiligen Clearance-Werten verglichen, kann keinerlei Korrelation hergestellt werden

(siehe 4.3. und 5.1.3.). So eliminieren z.B. manche Patienten mit pathologischen Lungenfunktionsergebnissen sehr schnell; allerdings gibt es auch Patienten mit Normalwerten in der Lungenfunktionsprüfung, deren Clearance stark verlangsamt ist.

Auffallend bei dieser Gruppe war einerseits der große Anteil von Asthmatikern, die keine Clearance aufwiesen, andererseits zeigten sich mehrmals sehr hohe Clearance-Werte. Dies könnte auf die sehr unterschiedliche Ausschüttung von Histamin bzw. von "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) (139) zurückgeführt werden. Wanner und Mitarbeiter beobachteten im Tierversuch eine Zunahme des Mukustransportes durch Histamin, eine deutliche Abnahme dagegen durch SRS-A (154).

Mossberg und Mitarbeiter ermittelten bei 12 Asthmatikern ebenfalls eine sehr große Streubreite von 0 - 44 % (96). Diese Patienten eliminierten jedoch im Durchschnitt das Aerosol erheblich schneller ($31 \% \pm 31$) als das vergleichbare Normalkollektiv ($18 \% \pm 20$); ihre Clearance war doppelt bis dreimal so hoch wie die Clearance unserer Patienten mit Asthma bronchiale.

Die durchschnittliche Clearance der 6 Patienten mit Lungenemphysem lag mit 15 % (zentral) bzw. 6 % (peripher) etwa in der Höhe der Clearance der Asthmatiker. Auch bei den Patienten mit Lungenemphysem korrelierten Dauer der Beschwerden, Zigarettenkonsum und Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung nicht mit den entsprechenden Clearance-Werten.

Mossberg et al. untersuchten 5 Patienten mit Lungenemphysem. Sie stellten aber eine höhere Clearance (20 %, Streubreite 15 - 24 %) als wir fest, bei etwa gleichen Werten der jeweiligen Normalkollektive (siehe oben) (98). Zum gleichen Ergebnis wie Mossberg et al. gelangten Camner und Mitarbeiter: Die 2 szintigraphierten Patienten mit Lungenemphysem wiesen eine Clearance von 21 % bzw. 23 % auf (21).

Die 4 untersuchten Patienten mit Lungentuberkulose hatten zwar insgesamt gesehen eine erniedrigte Clearance mit 9 % in den zentralen Bronchien und 5 % in der Lungenperipherie. Für die zentralen Bronchien jedoch stellte sich bei 2 Patienten eine annähernd normale Clearance, bei den beiden anderen Patienten dagegen eine Clearance von 0 % heraus. Insofern gibt der Mittelwert nicht die wahren Verhältnissen wieder. Was die Lungenperipherie betrifft, kann eine einheitliche Verschlechterung der mukoziliären Clearance-Funktion beobachtet werden.

Auch bei dieser Patientengruppe wurden die klinischen Parameter Zigarettenkonsum und Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung, soweit vorhanden, mit der jeweiligen Clearance verglichen (siehe 4.5. und 5.1.5.). Dies führte aber wiederum zu keinem Ergebnis.

Eine sehr schlechte Clearance sowohl zentral als auch peripher wiesen die 3 Patienten mit Lungsarkoidose bzw. tracheobronchialer Amyloidose auf. Die Werte streuten lediglich zwischen 0 % und 7 % (vergl. 5.1.6. und 5.1.7.). Eine Aussage über die Korrelation zwischen den klinischen Parametern und den Clearance-Werten kann aufgrund der kleinen Patientenkollektive ($n = 2$ bzw. $n = 1$) nicht getroffen werden.

Ebenfalls eine sehr niedrige Clearance zeigte sich bei 3 der 4 untersuchten Patienten mit Pleuraverschwartung mit 3 % (zentral) bzw. 1 % (peripher). Der 4. Patient (S 2, siehe 5.1.8.) hatte zumindest in den zentralen Bronchien eine annähernd normale Clearance. Somit ist der Gesamtmittelwert von 7 % (zentral) bzw. 3 % (peripher) nicht allzu aussagekräftig. Klinische Parameter und Clearance-Werte korrelierten wiederum nicht.

Bei den Ergebnissen der Aerosolszintigraphie der 2 Patienten mit Pneumonie fällt auf, daß der Patient mit un'erstitieller Pneumonie keine oder fast keine Clearance aufweist (vergl. 5.1.9.). Bei dem Patienten mit Bronchopneumonie aber konnte in der Lungenperipherie eine bessere Clearance als bei den meisten Normalpersonen beobachtet werden. Die Lungenfunktionsprüfung hatte für beide Patienten eine Restriktion und eine Partialinsuffizienz ergeben (siehe 4.9.).

Die höchsten Clearance-Werte im Rahmen dieser Arbeit ermittelten wir bei den 5 Patienten mit Pneumokoniose. Dementsprechend lagen auch die Mittelwerte mit 29 % (zentral) und 19 % (peripher) am höchsten (siehe 5.1.10.). Auch hier ließ sich kein Zusammenhang zwischen den klinischen Parametern und der jeweiligen Clearance feststellen.

Thomson und Short szintigraphierten ebenfalls 5 Patienten mit Pneumokoniose. Bei ihnen zeigte sich eine Clearance der ganzen Lunge von 9 % (Normalkollektiv: 9 %). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stellte sich also bei Thomson und Short kein Unterschied zu ihrem Normalkollektiv heraus (148).

Bei den Patienten mit Verschuß oder Einengung eines Bronchus streuten die Clearance-Werte stark: Für manche Patienten ergab sich eine wesentlich höhere, für andere Patienten eine niedrigere Clearance als bei Normalpersonen (vergl. 5.1.1. und 5.1.11.).

Auffallend beim Vergleich der Patienten mit ihrem jeweiligen Zigarettenkonsum war zwar der hohe Tabakgenuß der Patienten mit Bronchialkarzinom, zur Clearance jedoch ließ sich keine Korrelation herstellen.

Matthys beobachtete bei Patienten mit Bronchialkarzinom eine schlechtere Clearance als bei Gesunden (86). Er warf die Frage auf, ob das Bronchialkarzinom die Clearance beeinflusst, oder ob vielmehr Patienten, die jahrelang eine verminderte Clearance aufweisen, eher an einem Bronchialkarzinom erkranken (86).

Der besseren Übersichtlichkeit halber sind die Ergebnisse der einzelnen Autoren in Tabelle Nr. 33 zusammengefaßt.

Tabelle Nr. 33: Vergleich der Ergebnisse der mukoziliären Clearance bei verschiedenen Autoren

Mukoziliäre Clearance (in % / 30 min.)

	Normal- kollektiv	Bronchi- tiker	Asthma br.	Lungen- emphysem	Pneumo- koniosen
eigene Ergeb- nisse zentr.	21 ± 6	11 ± 8	14 ± 15	15	29
per	15 ± 9	8 ± 7	9 ± 8	6	19
Streubreite zentr.	13 - 32	0 - 24	0 - 51	0 - 47	9 - 61
per	2 - 32	0 - 23	0 - 25	0 - 15	8 - 34
Foord et al.	5				
Lippmann et al.	5				
Short et al.	10 ± 4				
Konietzko et al.	10	10			
Pavia et al.	10				
Thomson et al.	9	7			9
Sanchis et al. zentr.	7	9			
per	0	3			
Newhouse et al.	18 ± 11				
Rossmann et al.	18				
Camner et al.	19 ± 21	12 ± 8		22	
Streubreite		0 - 21			
Mossberg et al.	18 ± 20	9 ± 18			
Puchelle et al.	15 ± 7	7 ± 8			
Oldenburg et al.		6 ± 2			
Aurnhammer et al.		14			
Mossberg et al.			31 ± 31		
Streubreite			0 - 44		
Mossberg et al.				20	
Streubreite				15 - 24	

Betrachtet man die Clearance der verschiedenen Krankheitsbilder mit den dazugehörigen Streubreiten, so fällt auf, daß es nicht möglich ist, einen bestimmten Patienten mit der ihm eigenen Clearance genau einem bestimmten Krankheitsbild zuzuordnen. Zu sehr überlappen sich die Streubreiten der Clearance zwischen den einzelnen Patientengruppen. Es kann jedoch eine Wahrscheinlichkeit angenommen werden, nach der ein Patient mit einer bestimmten Clearance einem bestimmten Krankheitsbild zuzuordnen ist. Hierbei stellt sich aber das Problem der Definition der jeweiligen Krankheitsbilder (16).

Die mukoziliäre Clearance kann aufgrund einer Erkältung stark abnehmen. Santa Cruz und Mitarbeiter beobachteten bei einem Probanden mit Prodromalerscheinungen einer Erkältung eine Abnahme der Mukusgeschwindigkeit um die Hälfte (133). Camner et al. ermittelten ebenfalls eine Abnahme der Clearance bei Patienten mit Influenza A Infektion. Diese Abnahme konnte bis zu einem Monat bestehen (20). Dies kann die Ursache dafür sein, daß die Streubreite der Clearance bei den einzelnen Krankheitsgruppen so groß ist, da auch möglicherweise Patienten mit abgelaufener Erkältung untersucht wurden.

Ähnliches gilt für den Medikamentenkonsum: Fast alle untersuchten Patienten waren zuvor medikamentös behandelt worden, sei es durch den überweisenden Hausarzt oder durch den Stationsarzt. Diese Medikamente können eventuell die mukoziliäre Clearance beschleunigen. Die dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechende Clearance würde dadurch verfälscht. Ebenso waren die meisten Patienten, bei denen pharmakologische Studien durchgeführt wurden (siehe 5.2.),

anbehandelt. Die Ausgangssituation war deshalb bei jedem Patienten anders, weshalb die Wirkung der Pharmaka nicht genau kontrolliert werden konnte, was allerdings auch nicht Aufgabe dieser Arbeit war. Es scheint uns aber durchaus möglich, das Ansprechen des einzelnen Patienten auf ein solches Pharmakon zu überprüfen. Umgekehrt könnte - bei entsprechend großen Patientenkollektiven - ein bestimmtes Pharmakon hinsichtlich seiner Wirkung getestet werden.

Die Diskussion der Depositionsmuster bezieht sich auf den Abschnitt 5.3. und die entsprechenden Abbildungen. Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren ließen sich keine Unterschiede feststellen. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei anderen Autoren nur einige wenige Krankheitsbilder bezüglich ihrer Depositionsmuster untersucht worden sind.

Ebenso wie wir beobachteten Newhouse und Ruffin (103), Ramanna et al. (119), Taplin und Mitarbeiter (147), Short und Mitarbeiter (140), Fazio und Barr (39), Santolicandro et al. (134) und Sanchis et al. (132), bei Normalpersonen einheitlich eine homogene Deposition des inhalierten Aerosols. Voraussetzung dafür sind genügend kleine Aerosolpartikel und entsprechende Atmungstechnik (siehe 2.7.).

Was unsere Patienten mit Bronchitis bzw. Asthma bronchiale anbelangt, stellten sich sehr unterschiedliche Szintigramme heraus. So waren einige wenige Patienten den Normalpersonen gleichzusetzen, die meisten dagegen

wiesen eine verstärkte zentrale Deposition auf, lagerten also mehr Aerosol in den zentralen Bronchien und nicht in der Peripherie ab.

Zum gleichen Ergebnis gelangten Newhouse (101), Dolovich und Mitarbeiter (35), Short et al. (140), Sanchis et al. (132), Newhouse und Ruffin (103), Aurnhammer und Mitarbeiter (10).

Nach Ramanna und Mitarbeitern hängt die Deposition des Aerosols mit dem Grad der Obstruktion zusammen: Je stärker die Obstruktion ausgeprägt ist, desto zentraler lagert sich das Aerosol ab (119). Bei schwerer Obstruktion wird laut Köhler nicht mehr das ganze Lungenparenchym dargestellt, sondern es zeigen sich "hot spots" und "Cold spots" (72). Dies konnte von uns bestätigt werden (siehe Abb. Nr. 15, Seite 88).

Santolicandro und Mitarbeiter beobachteten ebenfalls bei Patienten mit Obstruktion eine zentrale Deposition (134). Sie stellten aber außerdem eine Korrelation zur Differenz der arteriellen - alveolären CO_2 -Spannung fest: Die höchsten Unterschiede zwischen der arteriellen und der alveolären CO_2 -Spannung wurden bei Patienten gefunden, deren Szintigramme "hot spots" aufwiesen. Dies wird dadurch erklärt, daß bei solchen Patienten die kleinen Bronchien teilweise verschlossen sind, und deshalb die eingeatmete Luft nur noch in die offenen Bronchien geleitet wird. Dadurch vergrößert sich der Totraum, was ein Ansteigen der Differenz der arteriellen-alveolären CO_2 -Spannung bewirkt (134).

Laut Goldberg und Lourenco nimmt die Luftstromgeschwindigkeit in einem eingeengten Bronchus aufgrund der Stenose zu. Die dadurch entstehenden Turbulenzen ergeben eine vermehrte Deposition an dieser Stelle, wodurch ein "hot spot" entstehen kann (50).

Werden Patienten mit bullösem Lungenemphysem mit der Aerosolszintigraphie untersucht, so speichern die erkrankten Lungenabschnitte zu wenig oder kein Aerosol (siehe Abb.Nr. 16). Zu diesem Ergebnis kamen auch Taplin und Mitarbeiter (147). Für die Deposition eines Aerosolpartikels ist es notwendig, daß es nicht zu weit von der Wand eines Bronchus oder einer Alveole entfernt ist. Diese Entfernung ist in den Blasen des Emphysems zu groß, weshalb sich zu wenig Aerosolteilchen ablagern können.

Durch Pleuraverschwartung wird die Lunge teilweise nicht belüftet. Dies entspricht somit ventilationsdynamisch einer Lungenteilresektion. Beide Krankheitsbilder weisen deshalb im Aerosolszintigramm Speicherdefekte auf (vergl. Abb. Nr. 17, Kap. 5.3.4.).

Ein ähnliches Ergebnis stellte sich bei dem Patienten mit Bronchopneumonie heraus. Bei diesem Patienten war die ganze linke Lunge nicht belüftet (siehe Abb. Nr. 18, Seite 91). Da aber nur dieser eine Patient untersucht wurde, kann bezüglich einer Bronchopneumonie keine Allgemeinaussage gemacht werden.

Je nach Sitz eines Tumors im Bronchialbaum ergibt sich ein bestimmtes Szintigramm. Ist z.B. bereits der rechte Hauptbronchus verschlossen, stellt sich nur noch die linke Lunge dar. Bei Verschluß oder Stenose weiter peripher

liegender Bronchien gelangt das Aerosol nicht mehr in die sich daran anschließenden Lungenabschnitte (vergl. Abb. Nr. 19-21, Kap. 5.3.6.).

Bei mehreren unser Patienten wurde die Aerosolszintigraphie mit der jeweiligen Lungenperfusion bzw. der Lungenventilation mit 133 -Xenon verglichen: Aufgrund des alveolo-vaskulären Reflexes (= "von-Euler-Liljestrand-Reflex") werden minder belüftete Lungenabschnitte auch weniger durchblutet, was im alleinigen Perfusionsszintigramm eine Lungenembolie vortäuschen kann. Liegen jedoch im Aerosolszintigramm die gleichen Aktivitätsdefekte wie im Perfusionsszintigramm vor (z.B. bei Patient B 1), muß die Diagnose eher auf Bronchusobstruktion lauten; sind dagegen die ischämischen Lungenregionen gut belüftet, verstärkt dies den Verdacht einer Lungenembolie.

Auf Bronchusobstruktion reagiert das Aerosol wesentlich empfindlicher als das Xenon-Gas, weil sich das Aerosol an den Stenosen vermehrt ablagert, da es das Hindernis nicht in dem Ausmaß passieren kann wie das gasförmige Xenon. So ergaben sich in der Xenon-Ventilation bei der Patientin mit der aspirierten Fischgräte (T 10) und bei dem Patienten mit Destruktion des rechten Mittelgeschoßes (T 11) Normalbefunde. Im Aerosolszintigramm zeigten sich jedoch deutliche Aktivitätsdefekte (vergl. Abb. Nr. 19, 21). Außerdem gibt das Aerosolszintigramm relativ genau die Stelle der Obstruktion z.B. durch einen "hot spot" an.

Ein Lungenemphysem läßt sich meist durch die Xenon-Ventilation besser diagnostizieren als mit der Aerosolszintigraphie. Bei vielen Patienten mit Lungenemphysem fällt weniger ein Aktivitätsdefekt, gleichgültig ob Xenon-Gas

oder ein radioaktives Aerosol verwendet wird, als vielmehr die verzögerte "wash-out"-Phase des Xenons auf.

Bei Untersuchungen, in denen nur allgemein die Ventilationsverhältnisse überprüft werden sollen, können Xenon-Gas oder ein radioaktives Aerosol gleichberechtigt zur Anwendung kommen. Eine Xenon-Untersuchung ist aber teurer als eine Aerosolszintigraphie, Xenon steht außerdem nicht in allen nuklearmedizinischen Abteilungen zur Verfügung. Zudem wirft die Abfallbeseitigung von Xenon-Gas Probleme auf: ("Xenon-Falle" mit Absorption an Aktivkohle). Andererseits wird Xenon vom Patienten sofort wieder abgeatmet, wodurch die radioaktive Belastung des Patienten sehr niedrig gehalten wird.

Insgesamt gesehen stellt die Aerosolszintigraphie - mit oder ohne Untersuchung der mukoziliären Clearance - eine Erweiterung der klinischen Diagnostik dar. Es ist jedoch notwendig, über größere Patientenkollektive die Methodik weiter zu standardisieren. Gegebenenfalls wäre eine genauere Abgrenzung zur Indikationsstellung zu erwägen.

7. Zusammenfassung

Zunächst wird ein Überblick über die Transportmechanismen von inhalierten Teilchen in zentralen und peripheren Lungenabschnitten gegeben.

Auf die Physik eines Aerosols und sein Verhalten im Bronchialbaum wird ausführlich eingegangen. Daneben werden die Prinzipien der Herstellung und Messung von Aerosolen dargestellt, auf die in dieser Arbeit verwendeten Methoden wird hingewiesen. Anschließend wird die Versuchsdurchführung besprochen.

Zwischen dem 25. Juni 1979 und dem 11. Dezember 1980 wurden 97 Patienten des Zentralkrankenhauses Gauting mit der Aerosolszintigraphie in 12 Kollektiven (u.a. Patienten mit Bronchitis, Asthma bronchiale, Lungentuberkulose, Sarkoidose, Pneumokoniosen, Tumoren) untersucht. Je nach Fragestellung wurde dabei das Depositionsmuster und / oder die mukoziliäre Clearance berücksichtigt.

Bei unserem Normalkollektiv ergab sich in 30 Minuten eine mukoziliäre Clearance für die zentralen Bronchien von $21 \% \pm 6$ und für die Lungenperipherie von $15 \% \pm 9$. Die Clearance unserer Patienten mit Bronchitis war dagegen sowohl zentral ($11 \% \pm 8$), als auch peripher ($8 \% \pm 7$) nur halb so hoch. Etwa gleich schnell wie die Bronchitiker eliminierten die Patienten mit Asthma bronchiale bzw. Lungenemphysem das eingeatmete Aerosol. Ebenfalls eine erniedrigte Clearance wiesen die Patienten mit Lungentuberkulose, Lungsarkoidose, tracheobronchialer Amyloidose, Pleuraverschwartung oder interstitieller Pneumonie auf. Die höchsten Clearance-Werte ergaben sich für Patienten mit Pneumokoniosen mit durchschnittlich 29% (zentral) und 19%

(peripher). Bei Patienten mit Tumoren ermittelten wir sowohl höhere, als auch niedrigere Eliminationsgeschwindigkeiten im Vergleich zum Normalkollektiv.

Bei der Beurteilung des Depositionsmusters konnte beim Normalkollektiv eine homogene Verteilung des inhalierten Aerosols festgestellt werden. Die meisten Patienten mit Bronchitis bzw. Asthma bronchiale wiesen demgegenüber eine verstärkte zentrale Deposition auf. Im Bereich eines bullösen Lungenemphysems zeigten sich im Aerosolszintigramm Aktivitätsdefekte. Die Minderbelüftung der Lunge bei Patienten mit Pleuraverschwartung, Z.n. Lungen-
teilresektion bzw. mit Bronchopneumonie wurde szintigraphisch bestätigt. Bei Patienten mit Verschuß oder Einengung eines Bronchus konnte die Stenose im Aerosolszintigramm dargestellt werden.

Abschließend wird die Aerosolszintigraphie mit der Perfusionsszintigraphie und der Ventilation mit gasförmigem Xenon verglichen. Dabei ist für bestimmte Indikationen die Aerosolszintigraphie dem Xenon überlegen: Die im Vergleich zum Xenon-Gas größeren Aerosolteilchen lagern sich bei Hindernissen oder bei Strömungsunterschieden leichter ab und geben damit bessere klinische Hinweise auf regionale Differenzen, deren Natur freilich mit anderen Methoden zu klären wäre.

8. Literatur

- (1) Adler, K., O.Wooten, M.Dulfano: Mammalian respiratory mucociliary clearance. Arch. Environ. Health 27: 364 (1973).
- (2) Air Sampling Instruments Committee, M.Lippman (Chairman): Air sampling instruments for evaluation of atmospheric contaminants, 5th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. (1978).
- (3) Altounyan, R.E.C.: Inhibition of experimental asthma by a new compound-disodium cromoglycate, "Intal". Acta Allerg. 22: 487 (1967).
- (4) Altshuler, B.: Calculation of regional deposition of aerosol in the respiratory tract. Bull. Math. Biophys 21: 257 (1959).
- (5) Altshuler, B., E.D. Palmes, N.Nelson: Regional aerosol deposition in the human respiratory tract. In C.N. Davies (Hrsg.): Inhaled particles and vapours II: 323. New York (1966).
- (6) American Thoracic Society: Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Amer. Rev. resp. Dis. 85: 762 (1972).
- (7) Anderson, D., B.Ferris: Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. New Engl. J. Med. 267: 787 (1962).
- (8) Asmundsson, T., K.H. Kilburn: Mucociliary clearance rates at various levels in dog lungs. Amer. Rev. resp. Dis. 102: 388 (1970).

- (9) Aviado, D.M.: Toxicity of aerosols. J. Clin. Pharmacol. 28: 86 (1975).
- (10) Aurnhammer, W., N.Konietzko, H.Matthys: Problems in evaluating the effect of secretolytic agents on the mucociliary system by means of radioactive particles. Respiration 34: 92 (1977).
- (11) Barclay, A.E., K.J. Franklin: The rate of excretion of indian ink, injected into the lungs. J. Physiol. 90: 482 (1937).
- (12) Barclay, A.E., K.J. Franklin, R.G. Macbeth: A contribution to the study of ciliary movement. J. Physiol. 90: 347 (1937).
- (13) Bauer, L.: Feinstruktur der menschlichen Bronchialschleimhaut nach Behandlung mit Ozothin^R. Klinische Wochenschrift 51: 450 (1973).
- (14) Bauer, L.: Zur Biochemie des endobronchialen Fluidsystems. Arbeitsgespräch: Nichtziliäre Faktoren des bronchialen und bronchiolaren Mukustransportes. Bad Reichenhall, 15. Juni 1980.
- (15) Belej, M.A., D.M. Aviado: Cardiopulmonary toxicity of propellants for aerosols. J. Clin. Pharmacol. 15: 105 (1975).
- (16) Blaha, H., A. Hellmann: Definitionen von Lungen- und Bronchialerkrankungen. Münch. med. Wschr. 122: 1089 (1980).

- (16a) Blair, A., A.Woods: The effects of isoprenaline, atropine and disodium cromoglycate on ciliary motility and mucous flow measured in vivo in cats. *Brit. J. Pharmacol.* 35: 379 (1969).
- (17) Blake, J.: On the movement of mucus in the lung. *J. Biomechanics* 8: 179 (1975).
- (18) Brain, J.D., P.A. Valberg, S.P. Sorokin, W.C. Hinds: An iron oxide aerosol suitable for animal exposures. *Environ Res.* 7: 13 (1974).
- (19) Brückner, H.: Die Anatomie der Luftröhre beim lebenden Menschen. *Z.Anat. Entwicklungsgeschichte* 116: 276 (1952).
- (20) Camner, P., C. Jarstrand, K. Philipson: Tracheo-bronchial clearance in patients with influenza. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108: 131 (1973).
- (21) Camner, P., B. Mossberg, K. Philipson: Tracheo-bronchial clearance and chronic obstructive lung disease. *Scand. J. Resp. Dis.* 54: 272 (1973).
- (22) Camner, P., K. Strandberg, K. Philipson: Increased mucociliary transport by cholinergic stimulation. *Arch. Environ Health* 29: 220 (1974).
- (23) Camner, P., K.Strandberg, K. Philipson: Increased mucociliary transport by adrenergic stimulation. *Arch. Environ Health* 31: 79 (1976).
- (24) Carter W.L., I.Hasegawa: Fixation of tobacco smoke aerosols for size distribution studies. *J.Coll. Interf. Sci.* 53: 134 (1975).

- (25) Charman, J., M.T. Lopez-Vidiero, E.Keal, L.Reid:
The physical and chemical properties of bronchial
secretion. Brit. J. Dis. Chest 68: 215 (1974).
- (26) Cohen, D.: Ferromagnetic contamination in the lungs
and other organs of the human body. Science 180:
745 (1975).
- (27) Cohen, D., S.F. Arai, J.D. Brain: Smoking impairs
long-term dust clearance from the lungs. Science
204: 514 (1979).
- (28) Corssen, G., C.R. Allen: Acetylcholine: its
significance in controlling ciliary activity of
human respiratory epithelium in vitro. J. Appl.
Physiol. 14: 901 (1959).
- (29) Dalhamn, T.: Mucous flow and ciliary activity in the
trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory
irritant gases. Acta Physiol. Scand, Suppl. 123 (1956).
- (30) Dalhamn, T., J.Rhodin: Mucous flow and ciliary
activity in the trachea of rats exposed to pulmonary
irritant gas. Brit. J. Industr. Med. 13: 110 (1956).
- (31) Dalhamn, T.: The determination in vivo of the rate
of ciliary beat in the trachea. Acta Physiol. Scand.
49: 242 (1960).
- (32) Dennis, W.L.: The effect of breathing rate on the
deposition of particles in the human respiratory
system. In: W.H. Walton (Hrsg.): Inhaled Particles III:
91, Surrey, England (1971).

- (33) Doerner, A.A.: Air pollution and chronic lung disease. *Ann. Allergy* 23: 475 (1965).
- (34) Doll, R.: Cancers related to smoking: Aus: R.G. Richards: *Proceedings of Second World Conference on smoking and health*: 10, London (1971).
- (35) Dolovich, M.B., J.Sanchis, C.Rossman, M.T.Newhouse: Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J.Appl. Physiol.* 40 : 468 (1976).
- (36) Dunill, M.S.: The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J.Clin. Path.* 13: 27 (1960).
- (37) Eckardt, R.E.: Occupational cancer: methods of epidemiological study. *Arch. of Ind. Health* 19: 335 (1959).
- (38) Egan, D.F.: Aerosol and humidity therapy. Aus: *Fundamentals of respiratory therapy*: 213, St.Louis (1973).
- (39) Fazio, F., M.M. Barr: Clinical radioaerosol imaging. Meeting of the Working Group on Regional Lung Function of the Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae, Basel, 10.Oktober 1979.
- (40) Ferris, B.G.: Health effects of exposure to low levels of regulated air pollutants: a critical review. *Air Pollut. Control Assoc. J.* 28: 482 (1978).

- (41) Ferron, G.A., H.W.J. Bierhuizen: The measurement of polydisperse aerosols with the spiral centrifuge. Aus: V.Böhlau, H. Straubel (Hrsg.): Aerosole in Naturwissenschaft, Medizin und Technik, Jahreskongress 1974 der Gesellschaft für Aerosolforschung. Bad Soden, 16. u. 19. Oktober 1974.
- (42) Fillenz, M., R.J. Woods: Sensory innervation of the airways. Aus: R.Porter (Hrsg.): Breathing, Hering-Breuer Centenary Symposium, Ciba Foundation: 101, London (1970).
- (43) Findeisen, W.: Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierten Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. Pfluegers Arch 236: 367 (1935).
- (44) First, M.W.: Aerosols in nature. Arch. Intern. Med. 131: 24 (1973).
- (45) Foord, N., A.Black, M.Walsh: Pulmonary deposition of inhaled particles with diameters in the range 2.5 to 7.5. μ m. In: W.H. Walton (Hrsg.): Inhaled Particles IV. Part 1: 137, New York (1977).
- (46) Foster, W.M., E.H. Bergofsky, D.E.Bohning, M.Lippmann, R.E. Albert: Effect of adrenergic agents and their mode of action on mucociliary clearance in man. J.Appl. Physiol. 41: 146 (1976).
- (47) Fry, F.A.: Charge distribution on polystyrene aerosols and deposition in the human nose. J.Aerosol Sci. 1: 135 (1970).

- (48) Gebhardt, J., J.Porstendörfer: Beständigkeit der Tropfengrößenspektren medizinischer Vernebler in wasserdampfgesättigter Luft. Aus: V.Böhlau, H.Straubel (Hrsg.): Aerosole in Naturwissenschaft, Medizin und Technik. Jahreskongress 1974 der Gesellschaft für Aerosolforschung. Bad Soden, 16. u. 19.Oktober 1974.
- (49) Gibbons, J.R.: Chemical dissection of cilia. Arch. Biol. (Liege) 26: 317 (1965).
- (50) Goldberg, I.S., R.V. Lourenco: Deposition of aerosols in pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 131: 88 (1973).
- (51) Hibma, O., A.Curreri: A study of the effect of morphine, atropine and scopolamine on the bronchi. Surg. Gynecol. Obstet. 74: 851 (1942).
- (52) Hidy, G.M.: The dynamics of aerosols in the lower troposphere. Aus: T.T. Mercer, P.E. Stober (Hrsg.): Assessment of airborne particles: 81, Springfield, Illinois (1974).
- (53) Hilding, A.C.: The relation of ciliary insufficiency to death from asthma and other respiratory diseases. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 52: 5 (1943).
- (54) Hilding, A.C.: Mucociliary insufficiency and its possible relation to chronic bronchitis and emphysema. Med. Thorac. 22: 329 (1965).
- (55) Hill, L: The ciliary movement of the trachea studied in vitro. A measure of toxicity. Lancet/2: 802 (1928).

- (56) Hoegg, U.R.: Cigarette smoke in closed places. Environ Health Perspect. 2: 117 (1972).
- (58) Innes, J.R., M.Nickerson: Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines. Aus: L.S. Goodman, A. Gilman (Hrsg.): The pharmacologic basis of therapeutics: 477, New York (1975).
- (59) Irani, F.A., N.L. Jones, M. Gernt, M.T. Newhouse: Evaluation of disodium cromoglycate in intrinsic and extrinsic asthma. Ann. Rev. Respir. Dis. 106: 179 (1972).
- (60) Iravani J.: Physiologie und Pathophysiologie der Cilientätigkeit und des Schleimtransportes im Tracheobronchialbaum (Untersuchungen an Ratten). Pneumologie 144: 93 (1971).
- (61) Iravani J: Wirkung einiger bronchodilatierender Substanzen auf die Flimmeraktivität unter besonderer Berücksichtigung von Berotec. Int. J. Clin. Pharmacol. Suppl. 4: 20 (1972).
- (62) Iravani J., G.N. Melville: Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. Respiration 31: 350 (1974).
- (63) Iravani, J., G.N. Melville: Wirkung von Pharmaka und Milieuänderungen auf die Flimmertätigkeit der Atemwege. Respiration 32: 157 (1975).
- (64) Jeffery, P. L. Reid: Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study. J.Anat. 114: 35 (1973).

- (65) Jenne, J.W.: The clinical pharmacology of bronchodilators. Basics of R.D. 6: 1 (1977).
- (66) Kalliomaki, P.L., P.K. Karp, T. Katila, P. Makipaw, P.Jaar, A.Tossavainan: Magnetic measurement of pulmonary contamination. Scand. J. Work Environ Health 4: 232 (1976).
- (67) Kartagener, M.: Zur Pathogenese der Bronchiectasien: Bronchiectasien bei Situs Viscerum Inversus. Beitr. Klin. Tuberk. 83: 489 (1933).
- (68) Kilburn, H.: A hypothesis for pulmonary clearance and its implications. Amer. Rev. resp. Dis. 98: 449 (1968).
- (69) King, M., A. Gilboa, F.A. Meyer, A. Silberberg: On the transport of mucus and its rheologic simulants in ciliated systems. Amer. Rev. resp. Dis. 110: 740 (1974).
- (70) Kiviloog, J., L. Irnell, G.Eklund: The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in smokers and nonsmokers in a representative local Swedish population. Scand. J. resp. Dis. 55: 262 (1974).
- (71) Klock L.E.: A comparative study of atropine sulfate and isoproterenol hydrochloride in chronic bronchitis. Am. Rev. Respir. Dis. 112: 371 (1975).
- (72) Köhler, H. Matthys: Frühdiagnostik mit Aerosol-depositionsmethoden. Arbeitstagung: Umwelt und Lunge. Gauting, 8./9.Dezember 1980.

- (73) Konietzko, N., M. Klopfer, W.E. Adam, H. Matthys:
Die mukociliäre Klärfunktion der Lunge unter
 β -adrenerger Stimulation. *Pneumonologie* 152: 203
(1975).
- (74) Kotrappa, P., O.R. Moss: Production of relatively
monodisperse aerosols for inhalation experiments by
aerosol centrifugation. *Health Phys.* 21: 531 (1971).
- (75) Landa, J., J.Hirsch, M.Lebeaux: Effects of tropical
and general anaesthetic agents on tracheal mucous
velocity of sheep. *J. Appl. Physiol.* 38: 946 (1975).
- (76) Landahl, H.D.: On the removal of airborne droplets
by the human respiratory tract: I. The lung. *Bull Math.*
Biophys. 12: 43 (1950)
- (77) Landahl, H.D.: Particle removal by the respiratory
system. *Bull. Math. Biophys.* 25: 29 (1963).
- (78) Leonhardt, H.: Histologie, Zytologie und Mikroana-
tomie des Menschen: 37, Stuttgart (1974).
- (79) Lippman, M., R.E. Albert: The effect of particle size
on the regional deposition of inhaled aerosols in the
human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30:
257 (1969).
- (80) Lippman, M., R.E. Albert, H.T. Peterson Jr.: The
regional deposition of inhaled aerosols in man. In:
W.H. Walton (Hrsg.): *Inhaled Particles III*: 105,
Surrey, England (1971).
- (81) Litt, M.: Mucus rheology. Relevance to mukociliary
clerance. *Arch. Intern. Med.* 126: 417 (1970).

- (82) Litt, M., D.E. Swift: The Babington nebulizer: A new principle for generation of therapeutic aerosols. *Amer. Rev. resp. Dis.* 105: 308 (1972).
- (83) Loudon, R.G., R.M. Roberts: Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.* 95: 435 (1967).
- (84) Lucas, A., L. Douglas: Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. III. Independence of tracheal cilia in vivo of drug and neurogenous Stimuli. *Arch. Otolaryng.* 25: 285 (1935).
- (85) Lundin, F.E. Jr., J.W. Lloyd, E.N. Smith, V.E. Archer, D.A. Haladay. Mortality of uranium miners in relation to radiation exposure, hardrock mining, and cigarette smoking - 1950 through 1967. *Health Phys.* 16: 571 (1969).
- (86) Matthys, H.: Methoden der Schädigungsschätzung: Einführung und Sollwertwertproblem. Arbeitstagung: Umwelt und Lunge. Gauting, 8./9.Dezember 1980.
- (87) McDermott, W.: Conference on airborne infection. *Bacteriol. Rev.* 25: 173 (1961).
- (88) Melandri, C., V.Prodi, G.Tarroni, M.Formignani, T.De Ziacomo, G.F. Bompane, G. Maestri: On the deposition of unipolarly charged particles in the human respiratory tract. In: W.H. Walton, (Hrsg.): *Inhaled Particles IV*: 193, New York (1977).
- (89) Mercer, T.T., P.E. Morrow, W. Staber (Hrsg.): *Assessment of airborne particles*. Springfield, Illinois (1972).

- (90) Mercer, T.T.: Measurement of particle size distribution by impaction methods. Aus: V.Böhlau, H.Straubel (Hrsg.): Aerosole in Naturwissenschaft, Medizin und Technik. Jahreskongress 1974 der Gesellschaft für Aerosolforschung. Bad Soden, 16. u. 19.Oktober 1974.
- (91) MIRD Dose Estimate Report No. 4. JNucl. Med. 16: 173 (1975).
- (92) Morrow, P.E.: Some physical and physiological factors controlling the fate of inhaled substances. J.Health Phys. 2: 366 (1960).
- (93) Morrow, P.E.: Aerosol characterization and deposition. Am. Rev. Respir. Dis. 110: 88 (1974).
- (94) Morsy, S.M., F.Werner, W.Stahlhofen, W.Pohlitz: A detector of adjustable response for the study of lung clearance. Health Phys. 32: 243 (1977).
- (95) Moser, H.O.: Geräte zur schnellen Messung von Lichtwinkel-Abhängigkeiten. Aus: V. Böhlau, H.Straubel (Hrsg.): Aerosole in Naturwissenschaft, Medizin und Technik. Jahreskongress 1974 der Gesellschaft für Aerosolforschung. Bad Soden, 16. u. 19.Oktober 1974.
- (96) Mossberg, B., K. Strandberg, K. Philipson, P.Camner: Tracheobronchial clearance in bronchial asthma. Response to beta - adrenoceptor stimulation. Scand. J.Resp. Dis. 57: 119 (1976).
- (97) Mossberg, B., K.Strandberg, K.Philipson, P.Camner: Tracheobronchial clearance and beta-adreno-ceptor stimulation in patients with chronic bronchitis. Scand. J.Resp.Dis. 57: 281 (1976).

- (98) Mossberg, B., K. Philipson, P. Camner:
Tracheobronchial clearance in patients with
emphysema associated with α_1 - antitrypsin
deficiency. (im Druck).
- (99) Muir, D.C.F., C.N. Davies: The deposition of $0,5\mu m$
diameter aerosols in the lungs of man. Ann. Occup.
Hyg. 10: 161 (1967).
- (100) Muir, D.C.F.: Airborne allergens. Aus: D.C.F. Muir
(Hrsg.): Clinical aspects of inhaled particles: 54,
Philadelphia (1972).
- (101) Newhouse, M.: Effect of environmental factors on
pulmonary defense mechanics - mucociliary transport.
Aus: Bulletin of the International Union Against
Tuberculosis, 51 N. 1, 1976: Proceedings of the
XXIIIrd International Tuberculosis Conference,
Mexico, 23.-26.9.1975.
- (102) Newhouse, M.T., C.M. Rossman, J.Dolovich, M.B.Dolovich,
W.M. Wilson: Impairment of Mucociliary Transport in
Cystic Fibrosis. Mod.Probl.Paediat. 19: 190 (1977).
- (103) Newhouse, M.T., R.E. Ruffin: Deposition and fate of
aerosolized drugs, Chest 73 (Suppl.): 936 (1978).
- (103a) Nückel, H.: Die Aerosologie. Zschr. Aerosol-Forsch. 1:
8 (1952).
- (104) Oldenburg, J.R., M.B. Dolovich, J.M. Montgomery,
M.T. Newhouse: Effects of postural drainage, exercise,
and cough on mucus clearance in chronic bronchitis.
Am. Rev. Resp. Dis. 120: 739 (1979).

- (105) Padmavati, S., R.Arora: Sex differences in chronic cor pulmonale in Delhi. Brit. J. Dis. Chest 70: 251 (1976).
- (106) Palffy: Physikalische Grundlagen von Transportmechanismen in Fluiden. Arbeitsgespräch: Nicht-ziliäre Faktoren des bronchialen und bronchilaren Mukustransportes. Bad Reichenhall, 15.Juni 1980.
- (107) Palmes, E.D., R.M. Goldring, C.S. Wang, B.Altshuler: Effect of chronic obstructive pulmonary disease on rate of deposition of aerosols in the lung during breath holding. In: W.H. Walton (Hrsg.): Inhaled Particles III: 123, Surrey, England (1971).
- (108) Palmes, E.D., C. Wang, R.M. Goldring, B.Altshuler: Effect of depth of inhalation on aerosol persistence during breath holding. J.Appl. Physiol. 34: 356 (1973).
- (109) Patterson, R.: Aeroallergens. Aus: R. Patterson (Hrsg.): Allergic diseases: diagnosis and management. New York (1972).
- (110) Pavia, D., M.L. Thomson: The fractional deposition of inhaled 2 and 5 μ m particles in the alveolar and tracheobronchial regions of the healthy human lung. Ann. Occup.Hyg. 19: 109 (1976).
- (111) Pavia, D., M.L. Thomson, S.W. Clarke, H.S. Shannon: Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into the human lung. Thorax 32: 144 (1977).

- (112) Peller, S.: Lung cancer among mine workers in Joachimsthal. Hum. Biol. 11: 130 (1939).
- (113) Philipson, K.: Monochisperse, labelled aerosols for studies of lung clearance: 7, Uppsala, 1977.
- (114) Phillips, I., G.Spencer: Pseudomonas aeruginosa cross-infection due to contaminated respiration apparatus. Lancet: 1327 (1965).
- (115) Proctos, D.F.: The upper respiratory tract and the ambient air. Clin. Notes Respir. Dis. 12: 2 (1974).
- (116) Puchelle, E., A. Bertrand, P. Sadoul: Bronchial clearance of large particles in normal subjects and patients with chronic bronchitis. Meeting of the Working Group on Regional Lung Function of the Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae, Basel, 10.Oktober 1979.
- (117) Raabe, O.G., H.-C. Yeh, G.J. Newton, R.F. Phalen, D.J. Velasquer: Deposition of inhaled monodisperse aerosols in small rodents. In: W.H. Walton (Hrsg.): Inhaled particles IV: 3, New York (1977).
- (118) Radford, E.P., V.R. Hunt: Cigarettes and polonium-210. Science 144: 366 (1964).
- (119) Ramanna, L., D.P. Tashkin, G.V. Taplin, D.Elam, R.Detels, A.Coulson, S.N. Rokaw: Radioaerosol lung imaging in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 68: 634 (1975).

- (120) Reinartz, J.A., A.K. Pierce, B.B. Mays, J.P. Sanford: The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infections. J.Clin. Invest. 44: 831 (1965).
- (121) Rensch, H., S. Palfy, H.Sprenger, W.Tur: Zum nichtziliaren Transport in den peripheren Atemwegen. Prax. Pneumol. 34: 499 (1980).
- (122) Report of Task Group on Lung Dynamics to ICRP Committee 2: Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Health. Phys. 12: 173 (1966).
- (123) Rhodin, J.: Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. Amer. Rev. resp. Dis. 93 (Suppl.): 1 (1966).
- (124) Riley, R.L.: Airborne infection. Am. J. Med. 57: 466 (1974).
- (125) Robock, K., H.Breuer, D.Langner, U.Teichert: Erfahrungen mit dem photoelektrischen Feinstaubmessgerät "Tyndallometer TM digital". Aus: V.Böhlau, H.Straubel (Hrsg.): Aerosole in Naturwissenschaft, Medizin und Technik. Jahreskongress 1974 der Gesellschaft für Aerosolforschung. Bad Soden, 16. u. 19.Oktober 1974.
- (126) Röbig, G., J. Gebhart, J. Porstendörfer: Untersuchungen zur Beständigkeit von Tröpfchen medizinischer Düsen- und Ultraschall-Vernebler. Z.Erkrank. Atm.-Org. 149: 372 (1977).
- (127) Ross, S.M., S. Corrsin: Results of an analytic model of mukociliary pumping. J.Appl. Physiol. 37: 333 (1974).

- (128) Rossman, C.M., J.B. Forrest, R.E. Ruffin, M.T. Newhouse: Immotile cilia syndrome in persons with and without Kartagener's syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 121: 1011 (1980).
- (129) Sackner, M.A., J.Landa, J.Hirsch, A. Zapeta: Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal man. *Ann. Int. Med.* 82: 40 (1975).
- (130) Sackner, M., S.Epstein, A.Wanner: Effect of beta-adrenergic agonists aerosolized by freon propellant on tracheal mucous velocity and cardiac output. *Chest* 69: 593 (1976).
- (131) Sadé, J., N.Eliezzer, A. Silberberg, A.C. Nero: The role of mucus in transport by cilia. *Amer. Rev. resp. Dis.* 102: 48 (1970).
- (132) Sanchis, J., M. Dolovich, C. Rossman, M. Newhouse: Lung clearance in patients with airways obstruction. *Bull. Physiopath. resp.* 9: 325 (1973).
- (133) Santa Cruz, R., J.Landa, J.Hirsch, M.A. Sackner: Tracheal mucons velocity in normal man and in patients with obstructive lung disease; Effects of terbutaline. *Amer. Rev. resp. Dis.* 109: 458 (1974).
- (134) Santolicandro, A., E.Fornai, P.Paoletti, S. Solfanelli, A.Palla, C. Giutini: Deposition patterns of radioaerosol in lung disease. Meeting of the Working Group on Regional Lung Function of the Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae. Basel, 10.Oktober 1979.

- (135) Satir, P.: The present status of the sliding microtubular model of ciliary motion. Aus: M.A.Sleigh (Hrsg.): Cilia and Flagella: 131, London (1974).
- (136) Seltser, R.: Lung cancer and uranium mining. Arch. Environ Health 10: 923 (1965).
- (137) Serafini, S.M., A.Wanner, E.D. Michaelson: Mucociliary transport in central and interdemiate size airways: Effect of aminophyllin. Bull. europ. Physiopath. resp. 12: 415 (1976).
- (138) Severson, R.F., M.E. Snook, F.J. Akin, O.T.Chortyk: Correlation of biological activity with PAH content of tobacco smoke fractions. Aus: P.W. Jones, R.J. Freudenthal (Hrsg.): Carcinogenesis Vol. 3. Polynuclear aromatic hydrocarbons: 115, New York (1978).
- (139) Sheard, P.: Die Entwicklung und die therapeutischen Aussichten von SRS - A - Antagonisten. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 3: 13 (1977).
- (140) Short, M.D., D.J. Dowsett, P.J.D. Heaf, D. Pavia, M.L. Thomson: A comparison between monodisperse Tc-99 m- labeled aerosol particles and Kr-81 m for the assessment of lung function. J. Nucl. Med. 20: 194 (1979).
- (141) Silverglade, A.: Cardiac toxicity of aerosol propellants. J.A.M.A. 222 : 827 (1972).
- (142) Sinclair, D.R., J. Countess, G.S. Hoopes: The effect of relative humidity on the size of atmospheric aerosol particles. Atmos. Environ 8: 111 (1974).

- (143) Steffen, R.: Mukolytika und Expektorantien - Eine kritische Betrachtung über deren differenzierte Anwendung. Schweiz. Rundschau Med. 65: 24 (1976).
- (144) Stewart, B.N., A.J. Block: A trial of aerosolized theophylline in relieving bronchospasm. Chest 69: 718 (1976).
- (145) Szadkowski, D., H.Schultze, K.-H.Schaller, G.Lehnert: On the ecological importance of the content in heavy metal of cigarette smoke. Arch. Hyg. 153: 1 (1969).
- (146) Taplin, G.V. N.D.Poe, E.K. Dore, A. Greenberg, T.Isawa: Radioaerosol inhalation scanning. In: A.J. Gibson: Pulmonary investigations with radionuclides: 296, Springfield, Illinois (1970).
- (147) Taplin, G.V., N.D. Poe, T.Isawa, E.K. Dore: Radioaerosol and xenon gas inhalation and lung perfusion scintigraphy. Scand. J. Respir. Dis. suppl. 85: 144 (1974).
- (148) Thomson, M.L., M.D. Short: Mucociliary function in health, chronic obstructive airway disease, and asbestosis. J.Appl. Physiol. 26: 535 (1969).
- (149) Top, F.H.: Communicable and infectious diseases. St. Louis (1964).
- (150) U.S. Public Health Service: The health consequences of smoking. Public Health Service Publication 1696: revised Jan. (1968).
- (151) Van As, A.: The role of selective β_2 -adrenoceptor stimulants in the control of ciliary activity. Respiration 31: 146 (1974).

- (152) Van Dongen, K., H.Leusink: The action of opium-alkaloides and expectorants on the ciliary movements in the air passages, Arch. int. Pharmacodyn. 93: 261 (1953).
- (153) Walton, W.H., W.C. Prewett: The production of sprays and mists of uniform drops size by means of spinning disc type sprayers. Phys. Soc. B 62: 341 (1949).
- (154) Wanner, A., S.Zarzecki, J.Hirsch, S.Epstein: Tracheal mucous transport in experimental canine asthma. J.Appl. Physiol. 39: 950 (1975).
- (155) Weibel, E.R.: Morphometry of the human lung. Berlin, Heidelberg (1963).
- (156) Wolfsdorf, J., D.L. Swift, M.E. Avery: Mist therapy reconsidered: an evaluation of the respiratory deposition of labelled water aerosols produced by jet and ultrasonic nebulizers. Pediatrics 43: 799 (1969).
- (157) Yates, D.B., N.Aspin, H.Levison, M.Jones, A.C.Bryan: Mucociliary tracheal transport rates in man. J.Appl. Physiol. 39: 487 (1975).
- (158) Yoneda, K.: Mucous blanket of rat bronchus. An ultrastructural study. Amer. Rev. resp. Dis. 114: 837 (1976).
- (159) Yu, C.P., D.B. Taulbee: A theory of predicting respiratory tract deposition of inhaled particles in man. In: W.H. Walton (Hrsg.): Inhaled particles IV. Part 1: 35, New York (1977).

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1954 wurde ich, Theodor Würstle, als erstes Kind des Vorsitzenden Richters Dr. Alwin Würstle und seiner Frau Margit, geb. Rabe, in München geboren.

Nach vierjähriger Volksschule in Gauting besuchte ich von 1965 bis 1974 das humanistische Karls-Gymnasium Pasing, wo ich am 22. Juni 1974 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich an der Universität Saarbrücken das Studium der Physik und Chemie und setzte es an der Ludwig-Maximilians-Universität München fort.

Ab dem Wintersemester 1976/77 studierte ich an der Freien Universität Berlin das Fach Medizin und wechselte im Sommersemester 1977 zur Ludwig-Maximilians-Universität München.

Am 28. Oktober 1982 habe ich die Ärztliche Prüfung bestanden.

